



Université
de Toulouse

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :
Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

Discipline ou spécialité :
Epidémiologie

Présentée et soutenue par :
Sandrine ALBERT-CHARPENTIER

le : lundi 27 septembre 2010

Titre :

Evaluation des Tests Biologiques pour le Diagnostic d'Evènements
Coronariens Aigus en Médecine d'Urgence

Ecole doctorale :
Mathématiques Informatique Télécommunications (MITT)

Unité de recherche :
INSERM 558

Directeur(s) de Thèse :
Pr Thierry Lang

Rapporteurs :
Pr Laurence Meyer
Pr Gilles Chatellier

Autre(s) membre(s) du jury
Pr Dominique Lauque
Pr Jacques Levraut
Pr Pierre Marie Roy
Pr Gérard Tap
Dr Maxime Cournot

**Évaluation des Tests Biologiques pour le Diagnostic
d'Evènements Coronariens Aigus en Médecine
d'Urgence**

Tous mes remerciements et ma reconnaissance

- ❖ *Au Professeur Dominique Lauque, pour son soutien, sa confiance et ses précieux conseils.*
- ❖ *Au Professeur Thierry Lang, pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail et pour son aide.*
- ❖ *Au Docteur Maxime Cournot, pour son aide efficace, ses conseils avisés et sa disponibilité.*
- ❖ *Aux Professeurs Jacques Levraut et Pierre Marie Roy, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse ; pour leur soutien, leurs conseils et leur amitié.*

- ❖ *Aux Professeurs Laurence Meyer et Gilles Chatellier, pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail.*

- ❖ *Au Professeur Gérard Tap pour avoir accepté de siéger à mon jury de thèse.*

- ❖ *Au Docteur Sophie Fernandez, pour son soutien, sa compréhension et son amitié.*

- ❖ *Au Docteur Nathalie Lecoules, pour sa compréhension et sa gentillesse.*

- ❖ *Au Docteur Jean Louis Ducassé, pour son soutien et sa confiance.*

- ❖ *A mes collègues, médecins, infirmiers des urgences de Purpan, de Rangueil et du SAMU 31 sans qui ces travaux n'auraient pas pu aboutir.*
A Vanessa Houze-Cerfon, pour son implication dans ces études.
Au Docteur François Maupas-Schwalm, à Jean Marie Bottela et au service de biochimie, pour leur implication.
Aux Professeurs Meyer Elbaz et Didier Carrié pour leur expertise et leur soutien.

- ❖ *Au Docteur Christine Sagnes-Raffy, pour ses conseils et son amitié.*

- ❖ *A Françoise Dumoulin, pour son aide à la mise en forme de ce travail.*
A Magali Chanut et Camille Courbières pour leur aide logistique.

- ❖ *A mon mari, pour son affection, son soutien et sa compréhension.*
A mes enfants pour leur affection.
A mes parents et ma soeur pour leur affection et leurs encouragements.
A ma famille, pour son soutien.
A mes ami(e)s, pour leurs encouragements.

SOMMAIRE

RÉSUMÉ.....	1
INTRODUCTION.....	4
Chapitre I. PRISE EN CHARGE DES DOULEURS THORACIQUES ÉVOCATRICES DE SCA NON ST+ EN MÉDECINE D'URGENCE : DEFINITION DU SCA ET PRINCIPAUX BIOMARQUEURS	6
1. Définition du SCA.....	6
2. Physiopathologie	8
3. Les marqueurs diagnostiques dans le SCA	9
3.1. Les marqueurs biologiques d'ischémie	9
3.2. Les marqueurs de nécrose	10
3.3. Les dosages biologiques au lit du patient	15
4. Les marqueurs pronostiques dans le SCA	15
5. Synthèse	17
Chapitre II. ÉVALUER LES PERFORMANCES D'UN TEST DIAGNOSTIQUE.....	19
1. L'évaluation technique d'un biomarqueur	20
2. Évaluation des performances du test	21
2.1. Qualités diagnostiques propres des tests ou validité intrinsèque.....	22
2.1.1. Sensibilité et spécificité.....	22
2.1.2. Rapports de vraisemblances	23
2.1.3. Courbes Receiver Operating Characteristic	24
2.2. Valeurs prédictives d'un test ou validité extrinsèque	26
2.2.1. A partir du tableau de contingence	26
2.2.2. A partir des rapports de vraisemblance	28
2.3. Tests biologiques appliqués au raisonnement médical.....	32
2.3.1. Illustration de l'utilisation des probabilités pré test et post test au raisonnement médical	32
2.3.2. Notion de zone grise.....	33
2.4. Mesure de l'association entre un diagnostic et un biomarqueur : limite de l'utilisation de l'odds ratio.....	35
2.4.1. Cas d'un marqueur dichotomique	35
2.4.2. Cas d'un marqueur continu	36
3. Évaluation de l'utilité d'un test	40
3.1. Les résultats du test sont-ils transposables d'une population à une autre.....	40
3.2. Quel est l'apport supplémentaire d'un test ?	40
3.2.1. Utilisation des aires sous la courbe	41
3.2.2. Les tables de reclassification et la Net Reclassification Improvement (NRI)	42
4. Synthèse	44

Chapitre III. LES DIFFÉRENTES ÉTUDES 45

1. Évaluation de l'utilisation combinée de l'h-FABP et de l'IMA pour le diagnostic de SCA non ST+ en médecine d'urgence	45
1.1. Méthodologie.....	45
1.1.1. Objectif.....	45
1.1.2. Type d'étude.....	46
1.1.3. Population étudiée	46
1.1.3.1. Critères d'inclusion	46
1.1.3.2. Critères de non inclusion.....	46
1.1.3.3. Nombre de patients nécessaires et modalités de recrutement.....	47
1.1.4. Les Mesures.....	47
1.1.4.1. Tests à l'étude	47
1.1.4.2. Sérothèque.....	48
1.1.5. Déroulement de l'étude	49
1.1.5.1. Données recueillies à l'inclusion.....	49
1.1.5.2. Catégorisation des patients :.....	50
1.1.5.3. Suivi des patients.....	51
1.1.5.4. Validation des cas.....	51
1.1.5.5. Modalités du recueil des données.....	52
1.1.6. Plan d'analyse.....	53
1.1.6.1. Mesures statistiques.....	53
1.1.6.2. Evaluation des performances de la h- FABP et de l'IMA dans le diagnostic du SCA non ST+.....	54
1.1.6.3. Apport du test à la prise en charge habituelle.....	54
1.1.7. Procédures règlementaires.....	55
1.2. Résultats	55
1.2.1. Inclusion	55
1.2.2. Caractéristiques de la population.....	56
1.2.3. Performances des marqueurs	58
1.2.3.1. Performances de l'IMA	58
1.2.3.2. Performances de l'h-FABP qualitative.....	59
1.2.4. Apport additionnel de l'h-FABP à la prise en charge habituelle.....	61
1.3. Discussion	65
1.3.1. Résumé des résultats.....	65
1.3.2. Ecart par rapport au protocole initial et limites de l'étude.....	66
1.3.3. Discussion	68
2. Évaluation des performances de l'h-FABP quantitative comparée à l'h-FABP qualitative.....	69
2.1. Méthode.....	69
2.1.1. Objectif de l'étude	69
2.1.2. Mesure de l'h-FABP quantitative.....	69
2.1.3. Analyse statistique.....	70
2.2. Résultats	71
2.2.1. Valeurs de l'h-FABP pour le diagnostic de SCA et d'IDM.....	71
2.2.2. Valeurs seuil et performances de l'h-FABP quantitative pour le diagnostic de SCA et d'IDM.....	71
2.2.2.1. Diagnostic de SCA non ST+	71
2.2.2.2. Diagnostic d'IDM non ST+.....	73

2.2.3.	Performances de l'h-FABP quantitative avec le même seuil que l'h-FABP qualitative pour le diagnostic de SCA.....	74
2.2.3.1.	Performances de l'h-FABP quantitative (seuil 7ng/ml)	74
2.2.3.2.	Concordance des résultats de l'h-FABP qualitative et quantitative.....	75
2.3.	Discussion	77
3.	Utilité de l'hyperglycémie pour le diagnostic de SCA.....	79
3.1.	Méthodologie.....	80
3.1.1.	Objectif de l'étude	80
3.1.2.	Déroulement de l'étude	80
3.1.3.	Analyse statistique.....	80
3.2.	Résultats	81
3.2.1.	Résultats généraux.....	81
3.2.2.	Caractéristiques des patients en fonction du diagnostic final de SCA non ST+	82
3.2.3.	Association entre l'hyperglycémie et le diagnostic de SCA non ST+en fonction des antécédents de diabète.....	84
3.2.4.	Performances de l'hyperglycémie pour le diagnostic de SCA et intérêt dans la prise en charge	85
3.3.	Discussion	88
4.	Synthèse	89

Chapitre IV. ANALYSE CRITIQUE DES ARTICLES ÉVALUANT LES PERFORMANCES D'UN TEST DIAGNOSTIQUE 91

1.	Critères de qualité des articles évaluant les performances d'un test	92
1.1.	Les biais et limites	92
1.2.	Les critères de la Haute Autorité de Santé	95
1.3.	Les critères de STARD.....	95
2.	Analyse critique des articles évaluant les performances des biomarqueurs : l'h-FABP et l'IMA	102
2.1.	L'h-FABP.....	102
2.1.1.	Méthodologie.....	102
2.1.1.1.	Objectif de l'étude	102
2.1.1.2.	Critère de jugement	102
2.1.1.3.	Déroulement de l'étude	105
2.1.2.	Résultats	106
2.1.3.	Synthèse des résultats et discussion	122
2.2.	L'IMA	127
2.2.1.	Méthodologie.....	127
2.2.1.1.	Objectifs	127
2.2.1.2.	Critère de jugement	127
2.2.1.3.	Déroulement de l'étude	128
2.2.2.	Résultats	128
2.2.3.	Synthèse et discussion des résultats	138
2.3.	Discussion générale.....	141

CONCLUSION GÉNÉRALE et PERSPECTIVES 143

PUBLICATIONS	146
RÉFÉRENCES	183
TABLES des ILLUSTRATIONS.....	191
1. TABLEAUX	191
2. FIGURES	192
Abréviations	194
ANNEXE : PHRC Régional 2005	197

RÉSUMÉ

De nouveaux marqueurs cardiaques sont proposés pour améliorer la démarche diagnostique de syndrome coronaire aigu sans élévation du segment ST (SCA non ST+) devant une douleur thoracique en médecine d'urgence. Le diagnostic SCA non ST+ est difficile en pré-hospitalier et aux urgences car, si la troponine est l'examen de référence pour le diagnostic de nécrose myocardique, elle n'apparaît pas précocément et les dosages doivent être répétés. En cas d'ischémie myocardique sans nécrose, seuls les examens de dépistage peuvent faire le diagnostic mais ils ne sont pas réalisables en routine en urgence. L'objectif de cette thèse est dans une première partie, d'évaluer les performances de marqueurs cardiaques pour le diagnostic de SCA non ST+ en médecine d'urgence puis dans une deuxième partie, de faire une analyse critique des méthodes utilisées pour l'évaluation de ces marqueurs dans la littérature.

1- Évaluation des marqueurs cardiaques

Nous avons évalué les performances de trois marqueurs de syndrome coronaire aigu (SCA). Pour deux d'entre eux, les études précédemment publiées rapportaient des résultats prometteurs.

L'h-Fatty Acid Binding Protein (h-FABP) est plus spécifique de la nécrose myocardique et est utilisée comme test qualitatif ou quantitatif.

L'Ischemia Modifie Albumin (IMA) est plus spécifique de l'ischémie myocardique.

L'hyperglycémie a montré son intérêt comme marqueur pronostique mais n'a jamais été évaluée comme marqueur diagnostique.

Nous avons réalisé une étude multidisciplinaire, monocentrique. Les critères d'inclusion étaient : tout patient pris en charge pour une douleur thoracique non traumatique d'allure angineuse ayant débuté dans les douze heures précédant sa prise en charge en urgence préhospitalière ou hospitalière. Deux prélèvements étaient ajoutés au bilan initial pour le dosage des deux marqueurs (h-FABP qualitative et IMA). Grâce au recueil de données initiales et au suivi à un mois, les patients étaient classés par des experts en deux groupes : avec SCA et sans SCA. L'inclusion de 700 patients consécutifs a été nécessaire. A partir d'une sérothèque réalisée à partir des échantillons prélevés, un dosage de l'h-FABP quantitative a été réalisé. Les résultats du dosage de la glycémie réalisé systématiquement dans la prise en charge habituelle du patient ont été analysés également.

Les résultats n'ont pas été ceux que nous attendions et aucun des marqueurs n'apportait une information suffisante pour améliorer la démarche diagnostique.

1/ Nous avons montré que les performances de l'IMA sont insuffisantes pour le diagnostic de SCA.

2/ L'h-FABP qualitative est un marqueur diagnostique de SCA non ST+ mais ses performances sont insuffisantes pour améliorer la prise en charge des patients. Elle n'apporte pas d'information supplémentaire au modèle de prédiction diagnostique basé sur les éléments utilisés habituellement par le clinicien.

Pour le diagnostic d'infarctus du myocarde, elle apporte une information supplémentaire mais ne modifie pas la courbe ROC du modèle ($p=0,3$).

3/ L'h-FABP quantitative n'apporte pas non plus d'information supplémentaire au modèle quel que soit le seuil utilisé, déterminé par la courbe ROC ou fixé à 7ng/ml. La technique du test, qualitative ou quantitative, n'est donc pas responsable des mauvaises performances.

On a montré que la concordance entre les 2 tests (h-FABP qualitative et quantitative) pour une valeur seuil à 7ng/ml était médiocre ($kappa=0,4$)

4/ L'hyperglycémie est un facteur indépendant associé au diagnostic de SCA, mais ne modifie pas la classification des patients mesurée par la statistique c ($p=0,23$).

2- Analyse critique des articles

Dans la deuxième partie de ce travail nous avons voulu savoir pourquoi nos résultats concernant l'h-FABP et l'IMA étaient discordants par rapport aux données de la littérature.

Nous avons élaboré une grille d'expertise adaptée à l'analyse des performances diagnostiques des tests dans le SCA selon la grille d'analyse élaborée par le groupe Cochrane (critères STARD). Nous avons appliqué cette grille aux articles sélectionnés sur les mots clés dans Medline.

L'analyse de la littérature par la grille d'expertise élaborée à partir des critères STARD montre que les études sont le plus souvent méthodologiquement médiocres, réalisées sur les populations sélectionnées et avec des critères de jugement améliorant les performances des tests. Seules trois études ont utilisé les critères de STARD. Les premières études servent essentiellement à valider la technique des tests. Pour l'h-FABP, la modification de la définition du SCA a diminué l'intérêt du marqueur comparé à la troponine.

Conclusion

Nous n'avons pas mis en évidence un intérêt à l'utilisation des biomarqueurs (h-FABP, IMA et hyperglycémie) évalués pour le diagnostic de SCA non ST+. La mesure de l'association entre ces marqueurs et le diagnostic est insuffisamment élevée pour permettre une modification de l'utilité clinique mesurée par les courbes ROC. Les limites méthodologiques des études précédentes expliquent, en grande partie, que nos résultats soient différents de ceux rapportés dans la littérature.

Ceci nous conduit à une réflexion sur les conditions et les modalités qui peuvent conduire un test de la mise au point technique à la pratique en routine.

Une approche rigoureuse de validation de l'utilité d'un test devrait être proposée, calquée sur celle utilisée pour les médicaments avec une autorisation de mise sur le marché. Elle permettrait probablement de réduire les dépenses de santé pour des tests inutiles.

INTRODUCTION

Les maladies cardiovasculaires sont la deuxième cause de mortalité en France. La douleur thoracique est un motif fréquent de prise en charge en pré hospitalier ou aux urgences. Toutefois, la prévalence des étiologies coronariennes est relativement faible de l'ordre de 15 à 20% parmi les patients pris en charge en urgence pour une douleur thoracique (1, 2). Aussi toute douleur thoracique n'est pas synonyme de pathologie coronarienne mais, à l'inverse, toute coronaropathie n'a pas forcément une présentation clinique avec une douleur thoracique. Rechercher une étiologie coronarienne est une obsession perpétuelle du médecin urgentiste d'autant que les conséquences d'une erreur diagnostique peuvent être sévères en termes de morbi-mortalité (3).

La clinique et l'électrocardiogramme (ECG) sont des outils de triage indispensables mais les anomalies sont souvent peu sensibles voire absentes et ne suffisent pas à identifier ou éliminer de façon formelle une étiologie coronarienne (4, 5). L'évaluation de la probabilité clinique pré-test de SCA est souvent empirique et des scores prédictifs diagnostiques n'ont pas été développés contrairement aux scores pronostiques (6). La coronarographie est le gold standard pour le diagnostic de SCA mais compte tenu de la faible prévalence de celui-ci dans les douleurs thoraciques, il n'est pas acceptable de proposer une démarche invasive pour chaque patient.

Le clinicien doit donc faire appel à d'autres outils pour orienter sa démarche diagnostique. Les biomarqueurs font partie de ces outils et se sont considérablement développés ces dernières années. Il convient d'avoir une lecture critique et une bonne connaissance méthodologique de l'étude des performances d'un test pour ne pas se laisser tenter abusivement par des nouveaux tests coûteux et d'un intérêt limité. Avoir des tests bien évalués avant leur mise en routine, permettrait de réduire les coûts de leur utilisation.

Notre travail se déclinera en plusieurs parties :

- 1/ Nous ferons une revue de la littérature des biomarqueurs les plus étudiés en médecine d'urgence
- 2/ Nous ferons une synthèse des méthodes d'évaluation des tests diagnostiques
- 3/ Nous présenterons les travaux que nous avons réalisés concernant l'évaluation de trois marqueurs biologiques pour le diagnostic de SCA en médecine d'urgence :
 - l'h-Fatty Acid Binding Protein (h-FABP), marqueur de nécrose myocardique utilisé comme variable qualitative (7) puis quantitative

- l'Ischemia Modified Albumin (IMA), marqueur d'ischémie myocardique (7)
- l'hyperglycémie, marqueur pronostique connu mais peu étudié comme marqueur diagnostique (8)

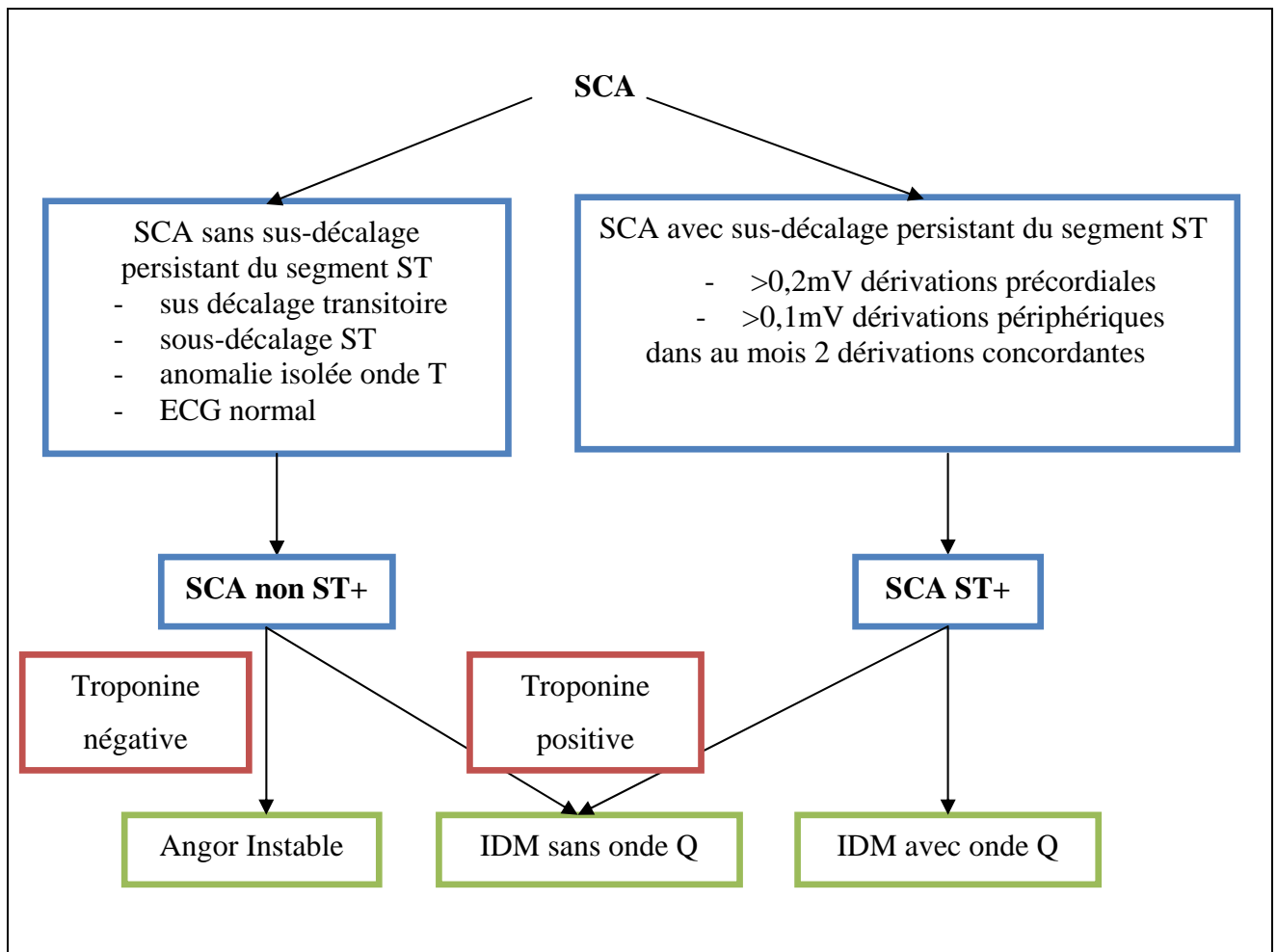
4/ Les deux premiers marqueurs que nous avons étudiés ont montré des performances diagnostiques limitées contrairement aux résultats précédemment publiés dans la littérature médicales. Nous nous sommes donc interrogés sur les causes de ces discordances et nous avons réalisé une analyse critique de la bibliographie concernant l'h-FABP et l'IMA.

Chapitre I. PRISE EN CHARGE DES DOULEURS THORACIQUES ÉVOCATRICES DE SCA NON ST+ EN MÉDECINE D'URGENCE : DEFINITION DU SCA ET PRINCIPAUX BIOMARQUEURS

1. Définition du SCA

Les définitions dans la maladie coronarienne ont considérablement évolué ces dernières années. Avant 1999, deux entités ont été individualisées, l'infarctus du myocarde (IDM) et l'angor instable, sans frontière très nette entre elles (9, 10). L'IDM est alors défini par la World Health Organization (WHO) comme l'association d'au moins deux des trois critères suivants : une histoire clinique de douleur thoracique d'allure angineuse de plus de vingt minutes, des modifications sur l'ECG et l'élévation puis la diminution des marqueurs cardiaques (critères de WHO) (11). Puis le concept de SCA est apparu, plus adapté à la médecine d'urgence, avec une dichotomie entre SCA sans élévation du segment ST (SCA non ST+) et avec élévation du segment ST (SCA ST+). Son diagnostic repose essentiellement sur l'identification de modifications de l'ECG (Figure 1). L'identification du SCA avant le diagnostic formel d'IDM ou d'angor instable permet de mettre en œuvre rapidement les traitements adaptés et permet l'orientation des patients. L'IDM est alors défini comme la mort de cellules myocardiques, secondaire à une ischémie prolongée. Le diagnostic repose sur l'élévation même minime de la troponine associée à une clinique ou à des modifications sur l'ECG compatibles avec une ischémie (12). Cette nouvelle définition, plus précise et plus sensible, a considérablement augmenté le nombre d'IDM diagnostiqués car des patients étiquetés angors instables dans la définition de la WHO ont été catégorisés IDM avec la nouvelle définition (13).

Figure 1 : Classification des SCA en 2000 (12)



En 2007, une nouvelle définition de l'IDM a été proposée avec, comme critère principal, également l'élévation de la troponine mais la physiopathologie de l'IDM a été précisée. L'IDM n'est pas seulement synonyme de pathologie coronarienne mais également d'inadéquation entre les besoins et la consommation en oxygène du myocarde (Tableau1) (14). Dans cette classification, la visualisation d'un thrombus frais lors de l'autopsie ou en per angioplastie après une mort subite permet également de faire le diagnostic d'IDM. Pour ce type d'IDM, le diagnostic ne repose pas sur l'élévation de la troponine et est un diagnostic rétrospectif après un évènement fatal.

Tableau 1 : Classification des différents types d'IDM en 2007 (14)

Classification	Définition
Type 1	IDM spontané secondaire à une ischémie due à un événement coronaire primitif tel que l'érosion d'une plaque et/ou sa rupture, une fissuration ou une dissection
Type 2	IDM secondaire à une ischémie due à une augmentation de la demande en oxygène ou à une diminution de l'offre comme un spasme coronaire, une embolie coronaire, une anémie, une arythmie, une hyper ou hypo tension
Type 3	Mort subite inattendue incluant un arrêt cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique accompagné vraisemblablement par un sus décalage du segment ST ou un bloc de branche gauche de novo ou la mise en évidence d'un thrombus frais dans une artère coronaire visualisé à l'angiographie et/ou à l'autopsie mais dont la mort est survenue avant que des prélèvements sanguins n'aient été réalisés ou dont l'élévation n'est pas encore apparue dans le sang.
Type 4a	IDM associé à un geste d'angioplastie
Type 4b	IDM associé avec une thrombose de stent documentée par angioplastie ou à l'autopsie
Type 5	IDM associé à un pontage coronaire

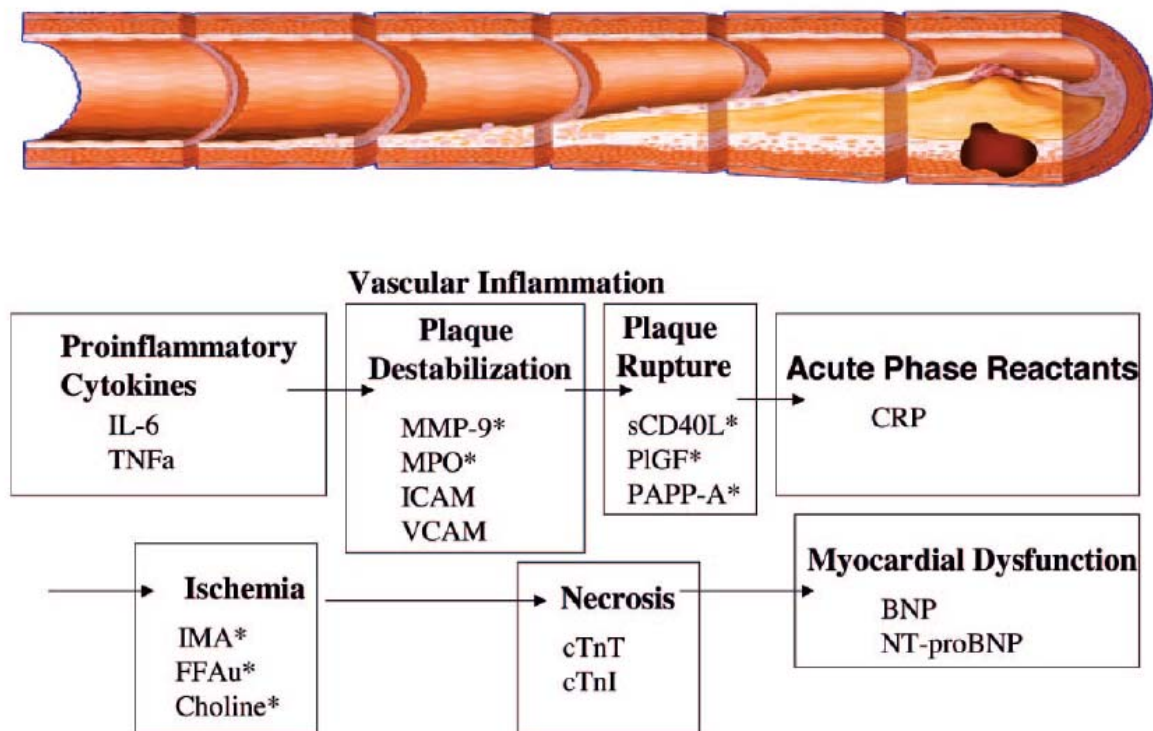
Aussi, lors de la lecture des articles évaluant l'intérêt d'un marqueur cardiaque dans le diagnostic de SCA ou d'IDM, il est important d'être attentif à la définition utilisée de la maladie.

2. Physiopathologie

Le substratum du SCA est l'érosion ou la rupture de plaques d'athérosclérose entraînant la formation d'un thrombus intra coronaire plus ou moins volumineux responsable d'une ischémie, d'une nécrose voire d'une dysfonction myocardique (15, 16). On peut mettre en évidence des phénomènes d'inflammation, de déstabilisation, de rupture de plaque (Figure 2). L'activation, l'agrégation plaquettaire puis l'initiation de la coagulation vont intervenir. Pour chacune de ces étapes, des marqueurs biologiques peuvent être mis en évidence et font

l'objet de nombreuses études. On peut citer l'interleukine 6, l'interféron alpha comme marqueur de l'inflammation, les myelopéroxydases, le CD40 ligand pour la déstabilisation et la rupture de plaques. Ces marqueurs biologiques sont souvent infra cliniques et ont leur intérêt dans la stratification pronostique de SCA (16).

Figure 2 : Principaux marqueurs cardiaques



Des effets cliniques vont apparaître si le thrombus est suffisamment volumineux ou emboligène pour être responsable d'une ischémie voire d'une nécrose myocardique avec mort cellulaire. Les marqueurs de nécrose sont les plus connus (CPK, myoglobine et troponine). Il existe peu de marqueurs d'ischémie.

3. Les marqueurs diagnostiques dans le SCA

3.1. Les marqueurs biologiques d'ischémie

L'ischémie myocardique traduit la souffrance myocardique et une inadéquation entre les besoins en oxygène du myocarde et la demande du myocarde. Détecter une ischémie est très séduisant car une intervention thérapeutique précoce permettrait d'éviter une nécrose myocardique. Trois marqueurs ont récemment été étudiés. Le FFAu (unbound free fatty acid) et la choline ne sont pas actuellement utilisables en routine (16).

L'Ischemia Modified Albumin (IMA) a été plus étudiée. La sérum-albumine possède une séquence d'acides aminés spécifiques de l'homme à sa partie N-terminale avec la propriété de fixer le cobalt. Les radicaux libres libérés au cours de l'ischémie altèrent transitoirement la conformation de cette séquence N-terminale et sa capacité à fixer le cobalt (17-19). L'IMA est dosée par le test albumin cobalt binding (ACB). Le seuil de positivité proposé est de 85U/ml, et elle est détectable dans les 30 premières minutes après le début de l'ischémie et disparaît au bout de 6 heures (20).

Sinha et Quiles ont montré que l'IMA était prédictive d'ischémie en per angioplastie (induite par cette dernière) et était également un marqueur de sévérité de l'ischémie (21, 22). La sensibilité et la spécificité de ce test pour le diagnostic de SCA ont été étudiées aux urgences chez des patients sélectionnés qui présentaient une probabilité élevée de SCA. La sensibilité du test est située entre 84 et 88 %. Elle augmente à 94 % lorsque le résultat de l'IMA est couplé à celui de l'ECG et de la troponine (20). La valeur prédictive négative (VPN) varie de 97% (IMA seule) à 100 % quand elle est couplée avec l'ECG et la troponine (23). Le test IMA paraît plus sensible pour le diagnostic d'ischémie sans nécrose (91%) que pour celui de nécrose myocardique (69%) (19, 20). Roy a étudié l'intérêt de l'IMA chez les patients se présentant aux urgences pour une douleur thoracique évocatrice de SCA sans anomalie ECG. Il a montré que pour un taux de 93,5U/ml, la sensibilité et la spécificité du test sont de 75%. Pour un taux de 85U/ml, la sensibilité est de 90,6%, la spécificité de 49,3% et la VPN de 84,6% (24).

Le prélèvement est peu stable et l'IMA doit être dosée très rapidement après le prélèvement. Enfin, de nombreux faux positifs sont souvent mis en évidence.

3.2. Les marqueurs de nécrose

Les marqueurs biologiques ont toujours fait partie de la définition de l'IDM mais ils n'étaient pas nécessaires et suffisants pour poser le diagnostic. Les enzymes utilisés ont changé depuis 1984, date de la première définition de l'IDM (25). De l'élévation des aspartate amino transferases, des lactates deshydrogénases, des total creatinine kinases (CK) et des CK(mb), la troponine est devenue le pivot central du diagnostic. De nouveaux marqueurs apparaissent comme la troponine ultra ou hyper sensible, l'heart-Fatty Acid Binding Protein (h-FABP) ou la copeptine qui tendent à se faire une place dans l'arsenal diagnostique des IDM. Nous ne reprendrons que les marqueurs qui ont fait l'objet de nombreuses études ces dernières années.

Les troponines

La troponine est un complexe de myofibrille qui permet de réguler la contraction myocardique, composé de troponine T (TnT) de troponine I (TnI) et de troponine C. Ce complexe est lié avec l'actine et la tropomyosine pour former l'unité de régulation de la contraction musculaire. En pratique courante, seuls les dosages des formes T et I sont intéressants. Elles vont être libérées en cas de nécrose cardiaque (26, 27). La TnT s'élève également dans les pathologies musculaires et en cas d'insuffisance rénale mais l'amélioration des techniques a permis d'améliorer la cardio spécificité (28). Aussi, la TnT et la TnI sont hautement spécifiques d'une atteinte myocardique. Elles sont détectables dans les 4 à 6 heures après le début de la nécrose, avec un pic à la 12^{ème} heure et restent détectables 6 jours après l'évènement.

Les dosages de troponine se sont améliorés ces dernières années et ont montré leur supériorité par rapport à tous les autres marqueurs. Depuis 1999, les sociétés savantes recommandent que la troponine soit le marqueur de l'IDM (29). La définition de l'IDM repose sur l'association de signes cliniques ou électrocardiographiques d'ischémie myocardique et de l'élévation de la troponine (14). Les valeurs limites supérieures de la normale sont définies au 99^{ème} percentile de la distribution normale sur une population de référence plutôt que les 97,5 percentiles (2 écarts types) comme dans la plupart des essais. C'est-à-dire la valeur seuil permettant la détection d'un test positif sur une population de référence de 100 sujets. Le coefficient de variation (CV) du test pour le 99^{ème} percentile doit être $\leq 10\%$ et définit la précision analytique (30-32). Il est important pour le praticien de connaître les valeurs des 99^{ème} percentiles et les CV de la troponine utilisée par son laboratoire afin d'interpréter correctement les résultats (13).

Cette amélioration de la sensibilité a considérablement augmenté le nombre de patients diagnostiqués comme un IDM par rapport aux définitions précédentes mais a également permis de détecter des patients pour lesquels le diagnostic d'IDM n'était pas évident (33, 34).

Il convient dès lors d'être particulièrement vigilant sur les règles de prescription et les limites d'utilisation de la troponine.

Les dernières recommandations préconisent, compte tenu des cinétiques de détection de la troponine, de réaliser les dosages à l'admission puis de les répéter 6 à 9 h après en cas de négativité du premier dosage. En cas de négativité mais de clinique typique, ce dosage doit être répété entre la 12^{ème} et la 24^{ème} heure. Si les patients sont admis 24 heures après le début des symptômes, alors un seul dosage peut suffire (6, 14).

Un seul dosage positif permet de poser le diagnostic d'IDM, toutefois, il convient de bien connaître les situations dans lesquelles une troponine peut être élevée en dehors d'un épisode de syndrome coronaire aigu (Tableau2).

Tableau 2 : Elévation de la troponine en dehors d'une coronaropathie (14)

Contusion myocardique ou autre traumatisme incluant chirurgie, ablation d'un pace maker
Insuffisance cardiaque aigue ou chronique
Dissection aortique
Valvulopathie aortique
Cardiomyopathie hyper trophique
Tachy ou brady arythmie ou bloc
Syndrome de Tako Tsubo
Rhabdomyolyse avec atteinte cardiaque
Embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire sévère
Insuffisance rénale
Maladie neurologique aigue incluant un accident vasculaire cérébral ou une hémorragie sous arachnoïdienne
Maladie infiltrante par exemple amylose, hémochromatose, sarcoïdose, ou sclérodémie
Maladies inflammatoires par exemple myocardite, ou extension myocardique d'une endo ou péricardite
Toxicité des médicaments ou des toxines
Pathologies graves, particulièrement détresse respiratoire ou sepsis
Brûlures, particulièrement >30% de la surface cutanée
Fatigue extrême

Un deuxième dosage montrant l'absence de croissance ou de décroissance du marqueur permettra de s'orienter vers une autre étiologie. L'élévation de la troponine, si elle est un faux positif de syndrome coronarien, peut être alors un marqueur de mauvais pronostic de la pathologie concernée et reflète une souffrance myocardique (35).

La dernière classification de l'European Society of Cardiology (ESC) introduit une dimension nouvelle dans la définition de l'IDM (Tableau1). Les patients classés type 2 n'ont pas de maladie coronaire proprement dite mais présentent un infarctus secondaire à une ischémie due à l'augmentation de la consommation ou une diminution de l'apport en oxygène comme cela peut être le cas dans une anémie, une arythmie ou un spasme coronarien. Aussi, il

n'est pas forcément aisé en urgence d'exclure une maladie coronarienne ou de mettre en œuvre un traitement adapté.

Les dernières avancées technologiques ont vu l'arrivée des dosages de troponine plus sensibles (ultra ou hypersensibles) qui ont permis d'améliorer encore la sensibilité de la troponine, particulièrement dans les 3 premières heures de la prise en charge et ce, en s'accompagnant d'une diminution acceptable de la spécificité pour le diagnostic d'IDM (36, 37).

Ces nouveaux dosages amènent deux réflexions :

- Un résultat de troponine positif n'est pas forcément synonyme d'occlusion coronaire mais peut également refléter une atteinte du myocyte cardiaque.
- Quel est l'intérêt, en termes de pronostic et de mise en œuvre d'une thérapeutique, pour une mesure d'une faible élévation de la troponine (38). Ceci n'a pas encore été démontré.

La myoglobine

La myoglobine est une protéine héminique de petite taille présente dans le cytoplasme des cellules musculaires. Elle apparaît précocement entre 2 à 3 heures après le début de l'atteinte myocardique avec un pic entre 6 et 9h puis disparaît après la 24^{ème} heure (39). Toutefois la myoglobine est aspécifique du myocarde et s'élève dans les atteintes musculaires et l'insuffisance rénale. Son intérêt a été diminué avec l'augmentation de la sensibilité de la troponine (35). Elle n'apparaît plus dans la nouvelle définition récente de l'IDM. Son élévation précoce doit être confirmée par les résultats du dosage de la troponine (40, 41).

Les Créatinine Kinases et l'iso enzyme mb

Longtemps marqueurs biologiques de référence pour le diagnostic d'IDM, les créatinines kinases (CK) ont été supplantées par la troponine du fait de leur manque de spécificité. Elles se trouvent dans les muscles squelettiques, et l'iso enzyme Mb est plus spécifique du myocarde. Après nécrose cardiaque, leurs taux s'élèvent dans le sang à partir de la 4^{ème} heure avec un pic à la 9^{ème} heure et un retour à la normale plus tardif que la troponine entre la 48^{ème} et la 72^{ème} heure (42). Leur sensibilité (17% à 63% à l'arrivée aux urgences) est moindre que celle de la troponine et une élévation est constatée dans de nombreuses pathologies (myocardite, rhabdomyolyse, activité musculaire intense, hyperthermie,

hypothyroïdie.....) (35, 42). La nouvelle définition de l'IDM place le dosage des CKmb comme alternative au dosage de la troponine lorsque son dosage n'est pas disponible (14). Les valeurs limites supérieures de la normale sont définies au 99^{ème} percentile de la normale sur une population saine et à adapter en fonction du sexe du patient (30). Comme la troponine, une cinétique doit être réalisée et un deuxième dosage est requis 6 à 9h après l'admission en cas de normalité du premier dosage voire 12h à 24h après en cas de forte suspicion d'IDM.

L'Heart Fatty Acid Binding Protein

L'h-FABP est une protéine de bas poids moléculaire localisée dans les myocytes cardiaques et relarguée dans la circulation 30 minutes après le début d'une nécrose myocardique. On la trouve également dans d'autres tissus et elle s'élève dans les insuffisances cardiaques congestives. Le pic de concentration est entre la 6^{ème} et la 8^{ème} heure et son taux revient à la normale dans les 24 à 36 heures (43, 44).

Des études ont montré que l'h-FABP était plus intéressante que la troponine et la myoglobine pour le diagnostic d'infarctus du myocarde car plus précoce, avec une sensibilité de 100% dans les 3^{ères} heures après le début des symptômes (44-46).

Seino a montré en 2004 que la sensibilité de la h-FABP est de 100% dans les 3^{ères} heures après le début des symptômes alors qu'elle n'est que de 50% pour la troponine (45). Chan a confirmé ces résultats et a montré que la sensibilité du test était de 100% une heure après l'admission des patients, soit un gain de 7 heures comparé à la troponine (46).

Toutefois, la majorité de ces études ont inclus des patients avec des IDM de grandes tailles avec des sus décalages du segment ST.

La copeptine

La copeptine est la partie C-terminale de la pro hormone de la vasopressine et est beaucoup plus stable que l'arginine vasopressine. C'est un marqueur de stress reconnu qui s'élève dans l'insuffisance cardiaque ou les états de choc. Des études récentes ont montré que la copeptine serait un marqueur pronostique d'IDM mais également diagnostique (47). Une étude, réalisée sur une population des urgences et publiée récemment, a montré que la copeptine est plus élevée chez les patients présentant un IDM. Un taux de copeptine <14 pmol/l associé à une troponine $\leq 0.01 \mu\text{g/l}$ permettait d'éliminer un IDM avec une sensibilité de 98,8% et une valeur prédictive négative de 99,7% (48). Il reste à savoir si cet intérêt persiste avec l'utilisation d'une troponine plus sensible.

3.3. Les dosages biologiques au lit du patient

Si le diagnostic de SCA ST+ en pré hospitalier est aisé, le diagnostic de SCA non ST+ est plus difficile car les modifications ECG sont inconstantes. L'intérêt d'un dosage des marqueurs au lit du patient grâce à des techniques d'immuno fluorescences peut paraître séduisant.

L'ensemble des marqueurs de nécrose cités précédemment (sauf la copeptine) ont la possibilité d'être dosés au lit du patient. Force est de constater que les sensibilités sont souvent insuffisantes alors même que les délais entre le début de la douleur et le prélèvement sont souvent élevés entre 4 et 12h (49, 50). Or, les délais de prise en charge en France sont très courts, ne permettant pas de mettre en évidence une augmentation de la troponine, de la myoglobine et des CPK. Une étude française a toutefois montré que l'augmentation de la troponine permettait d'orienter plus facilement le patient vers un service de cardiologie interventionnelle (51).

Un test qualitatif a été également mis au point pour le dosage de l'h-FABP reposant sur une méthode immunochromatographique détectant la présence d'h-FABP à une concentration de 7ng/ml. Cette méthode permet la détection d'une nécrose précoce au lit du patient (52, 53). Mais là encore, les études ont inclus des patients avec des IDM étendus, et des résultats discordants ont été publiés dans d'autres études (7, 54).

4. Les marqueurs pronostiques dans le SCA

Si la recherche d'une confirmation diagnostique d'IDM est fondamentale et prégnante devant toute douleur thoracique, il est tout aussi important d'identifier les patients présentant un SCA à risque de complications cardio-vasculaires à court et à long terme. Ces patients devront bénéficier de traitements plus agressifs. Comme nous le verrons, en médecine d'urgences, la frontière n'est pas toujours nette entre l'évaluation diagnostique et pronostique d'un patient avec une douleur thoracique.

La troponine

▪ Troponine et SCA avec sus-décalage du segment ST

Il n'y a aucun intérêt diagnostique à doser la troponine devant un SCA avec sus décalage du segment ST. Le diagnostic repose sur l'association d'une symptomatologie compatible et d'un sus-décalage du segment ST (55). Le traitement doit être mis en œuvre au

plus tôt sans attendre le résultat des marqueurs cardiaques. Toutefois l'élévation de la troponine est un facteur de mauvais pronostic et est liée à une moindre recanalisation après thrombolyse ou angioplastie (56). Certains auteurs suggèrent que ceci est dû, en partie, au fait que les patients qui ont une élévation de la troponine sont ceux qui, compte tenu de la cinétique de la troponine, sont pris en charge le plus tardivement et donc ont un bénéfice moindre de la revascularisation (35).

▪ **Troponine et SCA sans sus-décalage du segment ST (nonST+)**

Le risque d'évènements cardiaques et de décès est d'autant plus élevé pour les patients présentant un SCA non ST+ qu'il existe une élévation de la troponine et que celle-ci est importante (56, 57). La troponine a été introduite dans différents scores de gravité (TIMI, Pursuit, Grace) (58-60). La stratification du risque de l'ESC classe les patients avec une élévation importante de la troponine à haut risque nécessitant une prise en charge invasive par angioplastie dans les 72 heures (6). Ces patients ont un bénéfice également à recevoir un traitement par héparine de bas poids moléculaire, d'une association aspirine-clopidogrel et des anti GPIIb/IIIa (35, 41).

Les patients sans élévation de la troponine définissant l'angor instable ont, quant à eux, un bénéfice à un traitement conservateur. Toute la difficulté en urgence est de faire la différence entre un angor instable et un autre diagnostic que le SCA.

Le Brain Natriurétique Peptide (BNP)

Le BNP est une hormone synthétisée par les myocytes de ventricule gauche et sécrétée lors de la distension de celui-ci. Il est du au clivage du proBNP, l'autre produit étant le NT-pro BNP. Son élévation comme celle du pro BNP signe une insuffisance cardiaque et elle peut être détectée avant même l'apparition de signes cliniques (61).

Ces deux hormones (BNP et NT proBNP) sont des marqueurs de mauvais pronostic de SCA (62). Le NT-pro BNP est un facteur de mortalité reflétant un infarctus de grande taille avec dysfonction myocardique (63, 64). Dans une étude récente, il serait le meilleur marqueur pronostique à court et moyen terme de SCA (65).

La C-Reactive Protein

Comme nous l'avons vu, les marqueurs de l'inflammation sont activés lors de l'athérosclérose. La C-Reactive Protein (CRP) est une protéine de l'inflammation sécrétée par

le foie. Elle a montré son intérêt en prévention primaire dans l'estimation du risque pronostique lié à l'athérosclérose chez les patients asymptomatiques (66). Des études ont également montré l'intérêt pronostique de la CRP à court, moyen et long terme chez les patients présentant un SCA non ST+ (67, 68). Une valeur > 10 mg/m est associée à un risque accru d'évènements cardiaques, toutefois, les implications thérapeutiques de cette élévation n'ont pas encore été démontrées (66).

L'hyperglycémie

L'hyperglycémie est un facteur de mauvais pronostic chez les patients coronariens diabétiques connus ou non avec une augmentation de la mortalité de 13% à 77% suivant le niveau de l'hyperglycémie (69). Le mécanisme de l'effet délétère de cette hyperglycémie est multifactoriel (dysfonction de la microcirculation, augmentation des marqueurs de l'inflammation, état pro thrombotique, majoration de la consommation en oxygène) (70). Des recommandations ont récemment été proposées pour améliorer la prise en charge aux soins intensifs de cardiologie (70). Il est recommandé de doser systématiquement la glycémie chez les patients suspects de SCA (niveau A) et de contrôler régulièrement ce dosage (niveau B). Un taux > 180 mg/dl doit induire un traitement pour un objectif de glycémie entre 90 et 140 mg/dl aux soins intensifs de cardiologie (niveau C). Le traitement de référence en soin intensif cardiologique est l'insuline intraveineuse tout en évitant les hypoglycémies qui sont elles mêmes délétères (niveau B). En dehors des soins intensifs, les recommandations sont de maintenir un objectif de glycémie inférieur 180 mg/dl avec une insulinothérapie sous-cutanée (niveau C). Aucune donnée n'existe actuellement sur le bénéfice d'un contrôle glycémique dès la phase pré hospitalière.

5. Synthèse

Les marqueurs biologiques ont une place importante dans les démarches diagnostiques et pronostiques pour la prise en charge des SCA. La troponine reste le marqueur de choix pour le diagnostic d'IDM. Son utilisation doit être bien connue des médecins urgentistes : connaissance des valeurs seuils, précision analytique et faux positifs de coronaropathie.

Les autres marqueurs diagnostiques (myoglobine, CK, h-FABP, copeptine) peuvent avoir une utilité complémentaire de la troponine mais non exclusive.

Les marqueurs pronostiques n'ont pas encore de place bien codifiée dans la prise en charge des SCA. De nombreux marqueurs vont apparaître dans les prochaines années et il convient d'être très attentif à leur interprétation et leur utilisation en médecine d'urgence. Des études spécifiques devront être élaborées en situation d'urgence (pré hospitalière et accueil hospitalier).

Chapitre II. ÉVALUER LES PERFORMANCES D'UN TEST DIAGNOSTIQUE

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

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

Un biomarqueur est un paramètre mesuré qui sert à évaluer un processus physiopathologique ou physiologique, une maladie ou la réponse de l'organisme à une intervention pharmacologique. Lorsque le paramètre utilisé est le résultat d'un dosage ou d'une mesure à partir d'un échantillon biologique, le terme de biomarqueur est utilisé. Ces biomarqueurs peuvent être diagnostiques, utilisés pour estimer la survenue d'une maladie ou pronostiques, pour suivre la réponse à une intervention thérapeutique ou de substitution (71-73).

Les caractéristiques idéales d'un marqueur biologique cardiaque ont été résumées dans une publication récente, il doit être (40):

- Présent en abondance dans le tissu myocardique (haute sensibilité)
- Absent dans les autres tissus et non détectable chez les sujets sains exempts de la maladie coronaire (haute spécificité)
- Rapidement relargué dans la circulation sanguine pour un diagnostic précoce mais avoir une demi-vie suffisamment longue pour permettre un diagnostic tardif
- Facile à utiliser, peu onéreux
- Précis et performant
- Capable d'améliorer la prise en charge thérapeutique et le pronostic des patients
- Validé par des études cliniques

L'évaluation des performances d'un test se fait en plusieurs étapes. Sackett a résumé ces étapes en quatre phases ou questions qui doivent être posées pour valider un test clinique

(74). Ces questions permettent de mieux cerner l'architecture de la méthodologie d'évaluation d'un test.

- Question 1 : Est ce que les résultats chez les patients malades diffèrent de ceux obtenus chez les patients non malades ?
- Questions 2 : Est-ce que les patients avec un résultat du test sont plus susceptibles d'avoir la maladie comparés à ceux qui ont un autre résultat ?
- Question 3 : Est ce que les tests distinguent les patients avec et sans la maladie parmi les patients chez qui il est cliniquement raisonnable de suspecter la maladie ?
- -Question 4 : Est-ce que les patients qui ont bénéficiés du test diagnostique vont mieux que ceux qui n'ont pas eu le test ?

Les deux premières questions permettent de valider l'intérêt du test dans une population sélectionnée. Avec la première question, on veut montrer que la valeur du test est différente chez les patients malades de celle des patients non malades. Avec la deuxième question, on étudie les performances du test dans des populations sélectionnées et donc dans des situations idéales souvent éloignées de la pratique réelle.

Les deux dernières questions renvoient à la notion d'utilité (usefulness en anglais). Elles permettent de valider le test dans des conditions habituelles de prise en charge des patients et d'évaluer l'apport du test sur l'amélioration de l'état de santé des patients.

Nous reprendrons les trois premières questions de Sackett et nous discuterons de la méthodologie nécessaire à utiliser pour y répondre en détaillant 3 étapes de validation d'un test.

1. L'évaluation technique du test
2. L'évaluation des performances du test
3. L'évaluation de son utilité clinique

1. L'évaluation technique d'un biomarqueur

Sans entrer dans les détails, cette étape est fondamentale et est du domaine de conception du test.

Elle représente toute la partie technique qui a permis de définir les règles d'utilisation du test.

Sont définies les conditions techniques de réalisation du test : définition du matériel et de ses règles d'utilisation. Cette évaluation technique permet de connaître les variations des marqueurs en situations physiologiques (âge, sexe, femme enceinte, rythme circadien....)(73).

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

La troponine est l'exemple type pour lequel il existe des recommandations très précises sur ces critères d'interprétation : (13)

Ces recommandations ont été proposées en 2000 devant le nombre important de fournisseurs proposant des tests de dosage de troponine et devant l'absence de standardisation des valeurs seuils entre ces différents fournisseurs (29). Ainsi, chaque laboratoire de biologie des établissements de soins doit définir et valider sa propre valeur seuil. Elle n'est pas définie par l'évaluation du meilleur compromis sensibilité/spécificité pour l'IDM, calculé par une courbe ROC mais par la valeur de troponine du 99^{ème} percentile de la distribution dans une population de sujets de référence. Il est à noter que les recommandations précédentes associaient deux seuils pour la troponine, d'une part un seuil bas, correspondant au 97,5^{ème} percentile de la distribution d'une population normale et un seuil haut, correspondant au meilleur compromis sensibilité/spécificité pour l'IDM (75). Les valeurs comprises entre ces deux seuils étaient considérées comme des micronécroses.

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

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

2. Évaluation des performances du test

Les performances d'un test se mesurent par rapport à une référence « gold standard » qui peut être un examen de référence ou une expertise permettant de catégoriser les patients en « malade » ou « non malade ».

Les résultats des tests en fonction de la classification des patients en malades et non malades peuvent être résumés dans un tableau de contingence.

Tableau 3 : Tableau de contingence

	Patients malades	Patients non malades
Test positif	Vrai positif (VP)	Faux positif (FP)
Test négatif	Faux négatif (FN)	Vrai négatif (VN)

Les qualités des tests, ou validités, sont de deux types, intrinsèques ou extrinsèques. Les qualités intrinsèques sont propres aux caractéristiques du test. Les qualités extrinsèques sont liées aux conditions d'application du test.

2.1. Qualités diagnostiques propres des tests ou validité intrinsèque

2.1.1. Sensibilité et spécificité

La validité intrinsèque du test est la capacité informative du test c'est-à-dire la capacité du test à catégoriser les patients. Elle s'exprime en termes de probabilité et par un pourcentage sur un échantillon.

La sensibilité est déterminée sur une population de patients dont le statut « malade » est connu grâce au test de référence. C'est la probabilité du résultat positif du test (T+) chez les sujets porteurs de la maladie (M+) telle qu'elle est définie par le gold standard appelée également taux de vrais positifs.

$$Se = p(T+/M+) = \frac{VP}{VP + FN}$$

La spécificité est déterminée sur une population de patients dont le statut non malade est connu. C'est la probabilité du résultat négatif de test (T-) chez les patients définis comme non malades (M-) appelée également taux de vrais négatifs.

$$Spé = p(T-/M-) = \frac{VN}{VN + FP}$$

Sensibilité et spécificité sont fixées pour une maladie donnée et sont indépendantes de sa prévalence. Pour une pathologie donnée, on peut observer des variations de sensibilité ou spécificité en fonction du type de population dans laquelle elles sont mesurées. Plus la maladie est grave plus la sensibilité sera élevée et la spécificité basse. Ces variations ne sont pas à proprement parler des biais car elles ne sont pas secondaires à une erreur méthodologique mais à une variation des caractéristiques de la population (76).

Dans des populations à forte prévalence de la maladie, on peut constater des variations de la sensibilité ou de la spécificité d'un test. En réalité, ces modifications ne sont pas dues à la prévalence élevée mais au fait que, dans ces populations, il peut y avoir des erreurs de classification des patients ou des inclusions de patients plus sévères induisant des différences des sensibilités et spécificités d'une étude à l'autre (77).

Dans la littérature, les auteurs tentent de définir les situations dans lesquelles la sensibilité ou la spécificité sont à privilégier :

On privilégie la sensibilité du test quand (78):

- Le but de la démarche diagnostique est d'exclure la maladie.
- La maladie est d'autant plus curable que le traitement est plus précoce.
- Un résultat faussement positif n'a pas de conséquence sérieuse.
- La maladie est rare et dans une situation de dépistage.

On privilégie la spécificité quand :

- Le but de la démarche diagnostique est d'affirmer ou de confirmer le diagnostic.
- Le risque d'un résultat faussement positif est grave et n'est pas acceptable.
- La maladie est incurable.

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

2.1.2. Rapports de vraisemblances

Le rapport de vraisemblance (RV) combine sensibilité et spécificité et permet de juger l'apport diagnostique d'un test. C'est le rapport de la fréquence du résultat d'un test chez les malades et de la fréquence de ce même résultat chez les non malades (79).

Autrement dit, le rapport de vraisemblance positif est le rapport entre la probabilité chez un malade d'avoir le test positif et la probabilité chez un non malade d'avoir le test positif. Il nous dit de combien l'odds, $[(p / (1-p))]$ où p est la probabilité de la maladie], de la maladie augmente quand le test est positif

$$RV^+ = \frac{VP / (VP + FN)}{FP / (FP + VN)} = \frac{Se}{1 - Spé}$$

Ce qui se traduit par : un test positif est RV^+ fois plus fréquent chez un malade que chez un non malade.

Le rapport de vraisemblance négatif est le rapport entre la probabilité chez un malade d'avoir le test négatif et la probabilité chez un non malade d'avoir un test négatif. Il nous dit de combien l'odds de la maladie diminue quand le test est négatif.

$$RV^- = \frac{FN / (VP + FN)}{VN / (FP + VN)} = \frac{1 - Se}{Spé}$$

Ce qui se traduit par : un test négatif est RV^- fois plus fréquent chez un malade que chez un non malade.

L'apport diagnostique d'un résultat positif est RV^+ fois plus grand que RV^+ est élevé. L'apport diagnostique d'un test négatif est RV^- fois plus grand que RV^- est plus petit et proche de 0 (80).

La valeur informative du résultat positif ou négatif du test est exprimée en logarithme népérien (\ln) du rapport de vraisemblance : lorsque ce \ln est positif, l'information augmente la probabilité de la maladie. Lorsque le \ln est négatif, l'information diminue la probabilité de la maladie. Lorsque le $RV=1$ alors $\ln(1)=0$ et le test n'apporte aucune valeur informative.

Nous verrons plus tard que ces rapports sont fondamentaux pour calculer la probabilité post test d'une maladie.

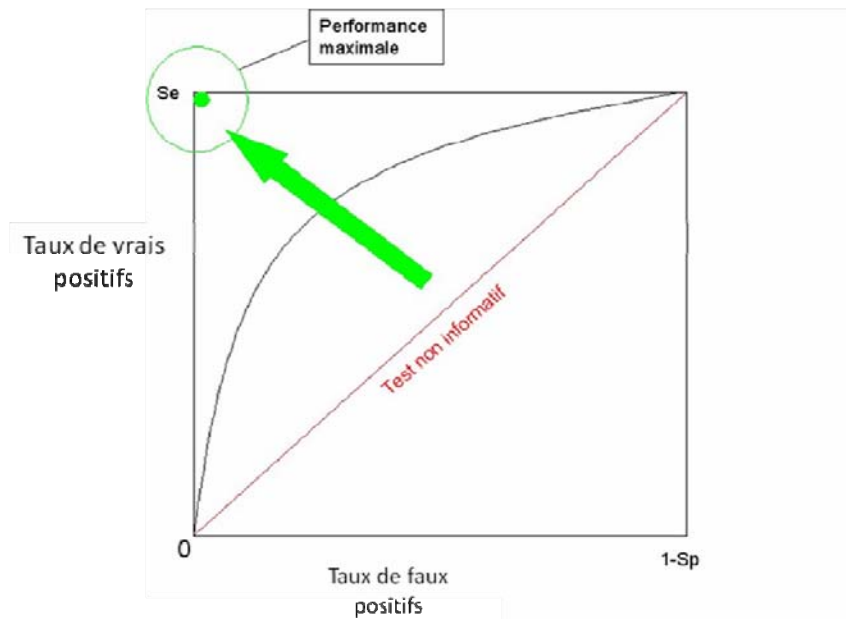
2.1.3. Courbes Receiver Operating Characteristic

Ces valeurs de sensibilité et spécificité sont utilisées pour un test dichotomique. La plupart des tests ont des résultats quantitatifs et les résultats des performances du test vont dépendre de la valeur seuil que l'on s'est fixée. Plus le seuil de positivité d'un test est bas plus sa sensibilité va être élevée et sa spécificité basse.

Une représentation graphique permet de représenter la capacité du test à classer les patients en malades et non malades en faisant varier la valeur seuil du test. La courbe ROC

(Receiver Operating Characteristic) représente en ordonnée la proportion de tests positifs parmi les malades (sensibilité) et en abscisse la proportion de tests positifs parmi les patients non malades (1-spécificité) pour toutes les valeurs seuils du test (81). Un test avec une excellente sensibilité et spécificité aura une valeur dans le coin supérieur gauche du graphique (Figure 3).

Figure 3 : Courbe ROC



La courbe ROC permet de trouver la valeur seuil qui a le meilleur rapport en sensibilité (taux de vrai positif) et 1-spécificité (taux de faux positifs).

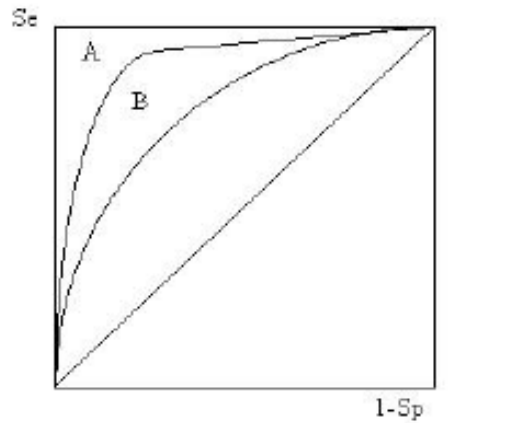
Le point de partage qui va offrir la plus grande quantité informative et où le taux d'erreur (faux positifs et faux négatifs) est le plus faible est le point d'inflexion de la courbe, point où la courbe montante s'infléchit vers la droite. Ce seuil peut être retrouvé en calculant l'indice de Youden le plus élevé ($Se + Sp - 1$) (80).

Cette valeur n'est pas la meilleure car elle donne le même poids à la sensibilité et la spécificité alors qu'en règle générale le clinicien souhaite privilégier l'une ou l'autre des qualités du test pour exclure ou confirmer la maladie.

L'aire sous la courbe, ou statistique c , est un indicateur de discrimination, et est égale à la probabilité que le score (critère diagnostique) du sujet malade soit supérieur au score du sujet non malade (82). La capacité discriminante d'un test est d'autant plus élevée que l'aire sous la courbe est supérieure à 0,5 et proche de 1. L'aire maximum=1 et correspond au maximum d'information, une aire =0,5 correspond à une absence d'information du test. Le

calcul de l'aire sous la courbe peut se faire par la méthode trapézoïdale. Grâce au calcul de l'aire sous la courbe, on peut comparer deux tests diagnostiques (Figure 4).

Figure 4 : Comparaison de deux courbes ROC



2.2. Valeurs prédictives d'un test ou validité extrinsèque

Les valeurs prédictives sont des probabilités résultantes (post test) de la modification de la probabilité antérieure de la maladie (probabilité pré test) par la capacité discriminante du test (78).

C'est la performance d'un test en situation réelle. Cela permet de répondre à la question que se pose le clinicien. Qu'elle est la probabilité d'être malade si le test est positif (ou de ne pas être malade si le test est négatif) ?

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

2.2.1. A partir du tableau de contingence

La valeur prédictive d'un test est la probabilité d'être réellement malade si le test est positif. Il s'agit donc d'une probabilité conditionnelle.

$$VPP = p(M+/T+)$$

$$VPN = p(M-/T-)$$

En appliquant le théorème de Bayes, on montre que cette valeur prédictive dépend de la sensibilité, de la spécificité et de la prévalence de la maladie.

$$p(A/B) \times p(B) = p(B/A) \times p(A)$$

$$P(A/B) = \frac{p(B/A) \times p(A)}{p(B)}$$

$$P(A/B) = \frac{p(B/A)p(A)}{p(B/A)p(A) + p(B/A-)p(A-)}$$

Pour les valeurs prédictives :

$$P(M+/T+) = \frac{p(T+/M+) \times p(M+)}{p(T+/M+) \times p(M+) + p(T+/M-) \times p(M-)}$$

$$\text{Et } P(M-/T-) = \frac{p(T-/M-) \times p(M-)}{p(T-/M-) \times p(M-) + p(T-/M+) \times p(M+)}$$

Soit :

$$VPP = \frac{Se \times \text{Pr évalence}}{Se \times \text{Pr évalence} + (1 - Spé)(1 - \text{Pr évalence})}$$

$$VPN = \frac{Spé(1 - \text{Pr évalence})}{Spé(1 - \text{prévalence}) + (1 - Se)(\text{Pr évalence})}$$

Sur échantillon, en utilisant le tableau de contingence, on a :

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$VPN = \frac{VN}{VN + FN} \text{ avec calcul d'un intervalle de confiance 95\%.}$$

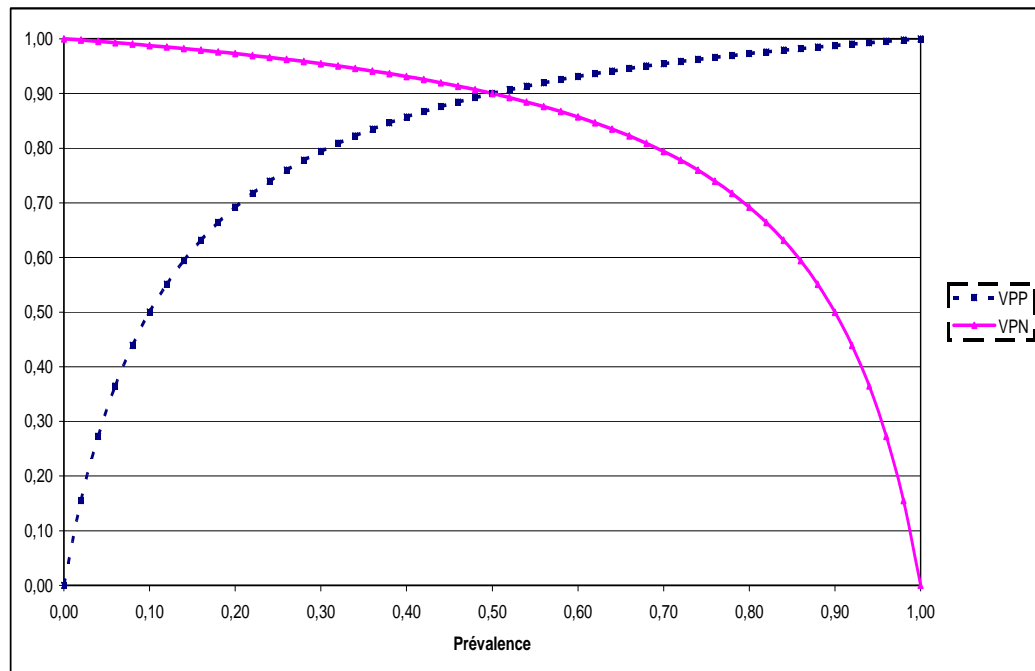
Plus la spécificité est élevée, plus la VPP est élevée. Plus la sensibilité est élevée, plus la VPN est élevée.

Les valeurs prédictives varient suivant la prévalence de la maladie. Pour de faibles prévalences, la VPP est faible et varie rapidement alors que la VPN est élevée et varie peu.

Pour de fortes prévalences, la VPP est élevée et varie peu et la VPN est faible et varie rapidement (Figure 5).

Ainsi, en population générale (prévalence faible), un test de dépistage aura une faible VPP et une forte VPN. Dans un service spécialisé avec une forte prévalence de la maladie, la VPP sera élevée et la VPN plus faible.

Figure 5 : Variation des VPP et VPN en fonction de la prévalence



On voit donc que, si les valeurs prédictives d'un test sont plus proches de la démarche du clinicien et représentent des probabilités post test, elles ont le désavantage d'être instables et non reproductibles d'une population à l'autre.

2.2.2. A partir des rapports de vraisemblance

Toujours dans le cadre du raisonnement Bayésien, la deuxième façon de calculer la probabilité post test d'une maladie est d'utiliser les rapports de vraisemblance.

La probabilité pré test, nous l'avons vu, est la probabilité de la maladie avant la réalisation du test. Souvent les cliniciens utilisent comme probabilité pré test, la prévalence de la maladie dans la population où est appliqué le test. Cette probabilité pré test peut être calculée également en utilisant des scores cliniques établis sur la base de l'anamnèse et de la présentation clinique. Ainsi le score de Genève pour le diagnostic d'embolie pulmonaire, permet de calculer une probabilité pré test en fonction de données de l'anamnèse (âge,

antécédent de phlébite, cancer....) afin de décider de l'intérêt ou non de réaliser un dosage des D-dimères (83).

En utilisant les formules décrites dans le chapitre précédent et en divisant chaque membre de la fraction par (1-Spé) sachant que $Se/(1-Spé)=RV^+$, on peut écrire (80) :

$$VPP = \frac{\text{Prévalence} \times RV^+}{\text{Prévalence} \times (RV^+ - 1) + 1}$$

$$VPN = \frac{1 - \text{Prévalence}}{\text{Prévalence}(RV^- - 1) + 1}$$

Une autre méthode, plus simple, de relier la probabilité prétest à une probabilité post test en utilisant les RV est d'utiliser la formulation de la probabilité en odds.

La conversion de la probabilité en odds s'écrit :

$$\text{odds} = \frac{p}{1-p} \quad \text{et réciproquement} \quad p = \frac{\text{odds}}{\text{odds} + 1}$$

En utilisant la probabilité pré test et le RV, on peut calculer une probabilité post test.

$$\text{Odds post test} = RV \times \text{odds pré-test soit :}$$

$$\text{Odds post test} = RV \times \frac{\text{Prévalence}}{1 - \text{Prévalence}}$$

En prenant comme exemple une prévalence à 0,2 (probabilité pré test) et un $RV^+=7$,

l'odds de la prévalence = 0,25 et odds post test = 0,25*7=1,75

La probabilité post test = 1,75/1+1,75= 0,64=VPP

S'il y a plusieurs tests successifs, odds final=odds initial*RV1*RV2*RV3, si les tests sont indépendants.

Des RV supérieurs à 10 ou inférieurs à 0,1 donnent le plus souvent des variations importantes des probabilités pré test de la maladie. Des RV entre 5 et 10 ou entre 0,1 et 0,2 donnent des variations moyennes de cette probabilité. Enfin des RV entre 1 et 2 et entre 0,5 et 1 ne modifient quasiment pas la probabilité pré test d'une maladie (Tableau 4) (79, 84).

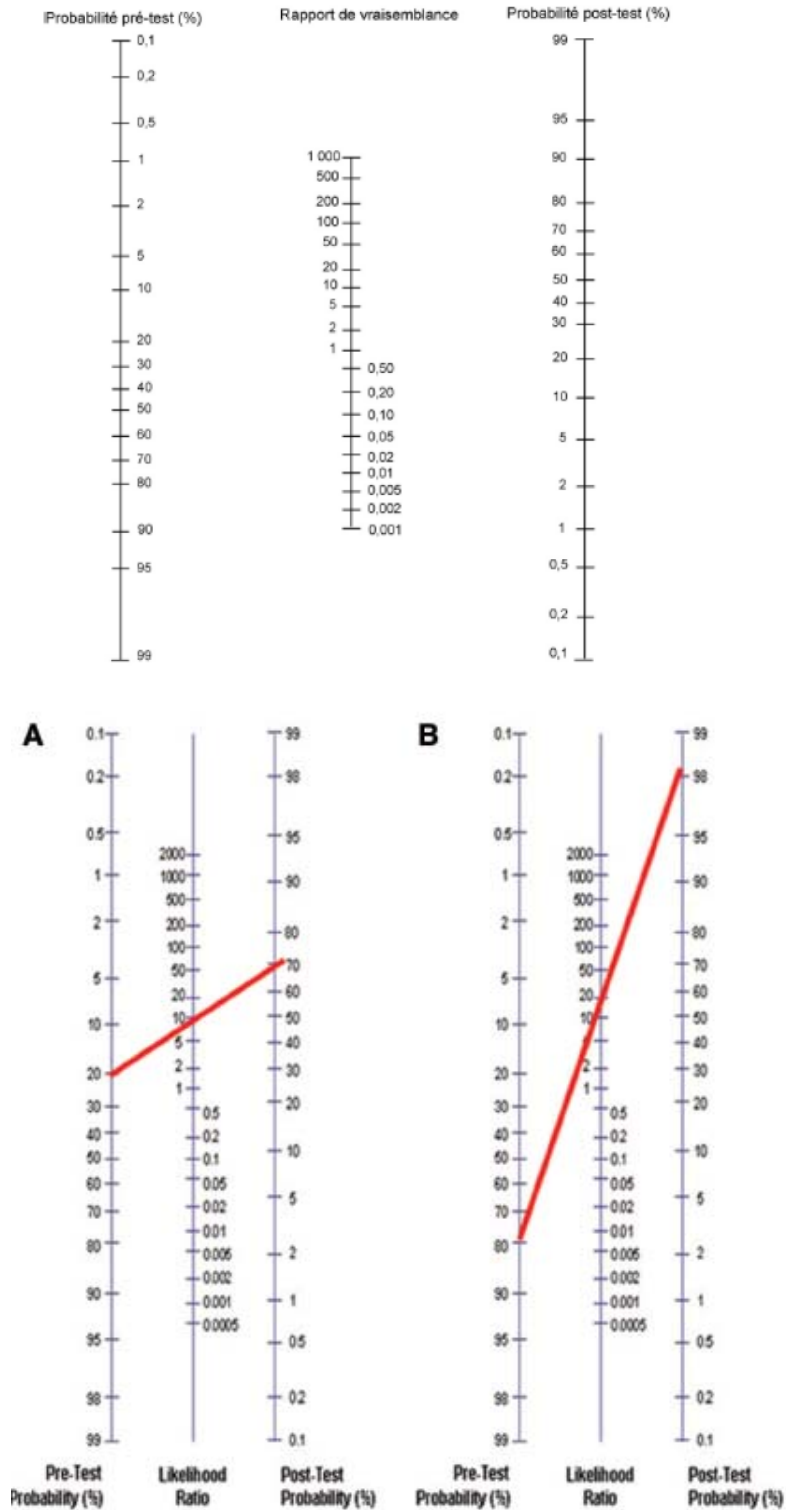
Tableau 4 : Apport diagnostique d'un test en fonction de la valeur des RV^+ ou RV^-

RV^+	RV^-	Apport diagnostique
>10	<0.1	Très fort
5-10	0.1-0.2	Fort
2-5	0.2-0.5	Modéré
1-2	0.5-1	Faible
1	1	Nul

Cette démarche reliant la probabilité pré test et post test est la plus adaptée à la démarche habituelle du clinicien.

Une des façons de simplifier le calcul de la probabilité post test est d'utiliser le nomogramme de Fagan (Figure 6) (85).

Figure 6 : Nomogramme de Fagan



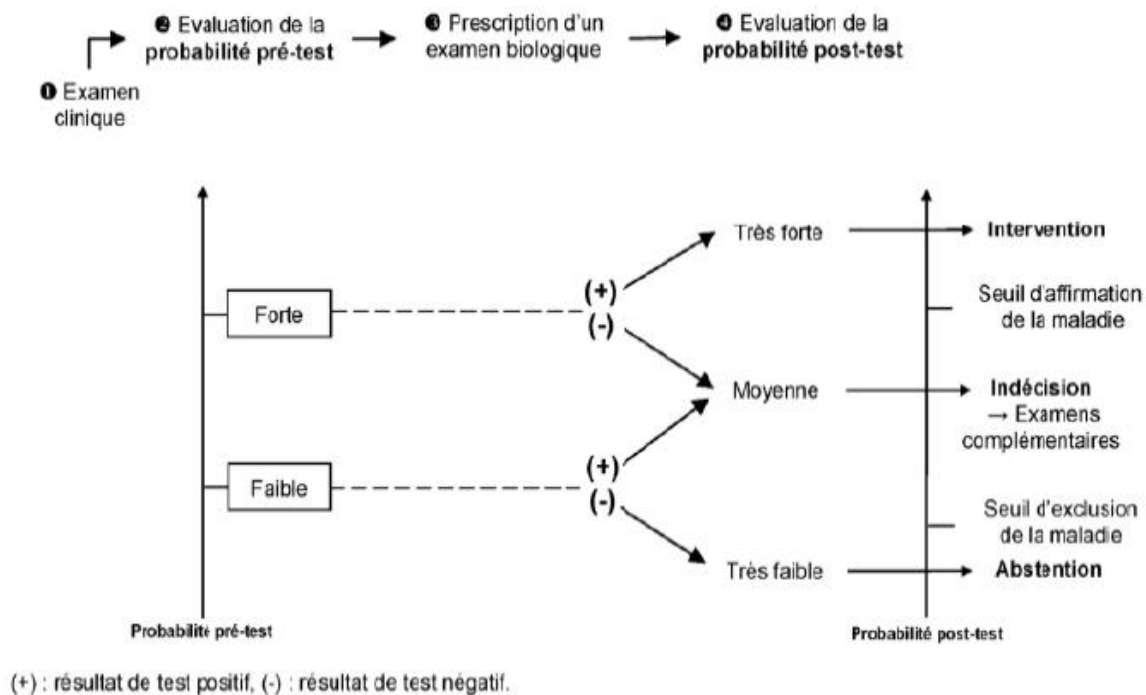
Ainsi, un patient qui a une probabilité pré test = 20% et un test positif dont le RV+ = 10 aura une probabilité post test de 70% (Figure 6).

2.3. Tests biologiques appliqués au raisonnement médical

2.3.1. Illustration de l'utilisation des probabilités pré test et post test au raisonnement médical

Comme nous l'avons dit, le médecin doit évaluer pour chaque patient la probabilité qu'il soit malade ou non malade. L'anamnèse et l'examen clinique permettent d'établir une probabilité de la maladie. Si cette probabilité est forte, aucun examen ne sera nécessaire pour confirmer le diagnostic. Le plus souvent, le test va permettre d'augmenter le seuil de décision médicale suffisamment pour mettre en œuvre un traitement (Figure 7). Ce seuil de décision médicale est défini en concertation avec les experts et est fonction du rapport bénéfice-risque de l'intervention qui va en découler. Ainsi, une intervention à risque comme, par exemple, la mise en œuvre d'un traitement à fort risque hémorragique, nécessitera une probabilité post test très élevée et donc un seuil d'affirmation de la maladie élevée.

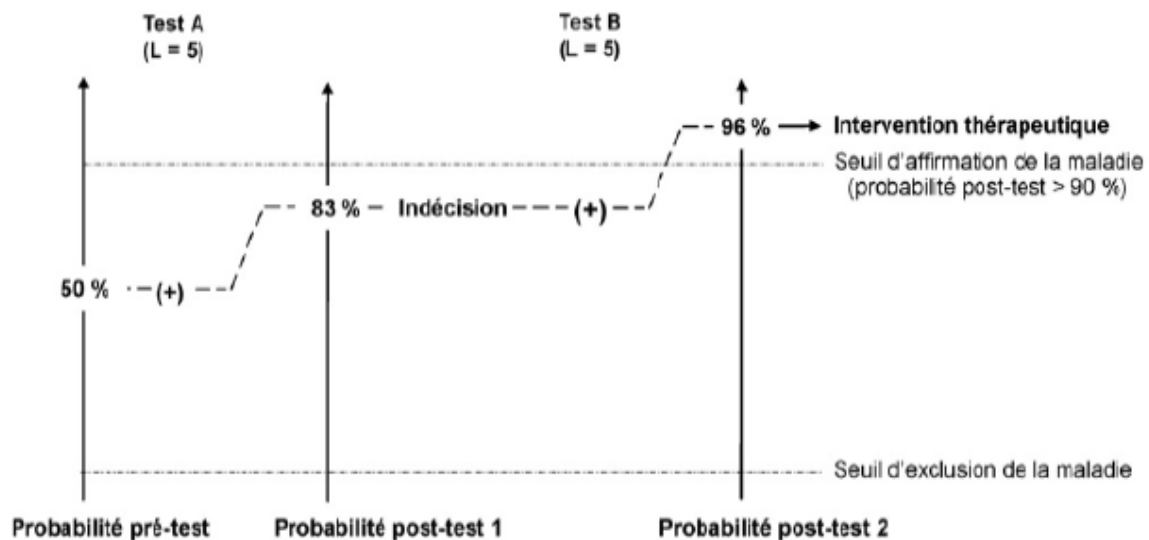
Figure 7 : Raisonnement médical (86)



Si le seuil décisionnel n'est pas atteint, d'autres examens seront nécessaires pour arriver au seuil médical nécessaire à la mise en œuvre d'une intervention (Figure 8). Ce deuxième examen utilise la probabilité révisée comme nouvelle probabilité primaire (ou pré-

test). Le résultat de ce nouveau test donnera une valeur prédictive positive qui devrait être suffisante pour justifier la décision médicale.

Figure 8 : Évaluation de plusieurs tests successifs (86)

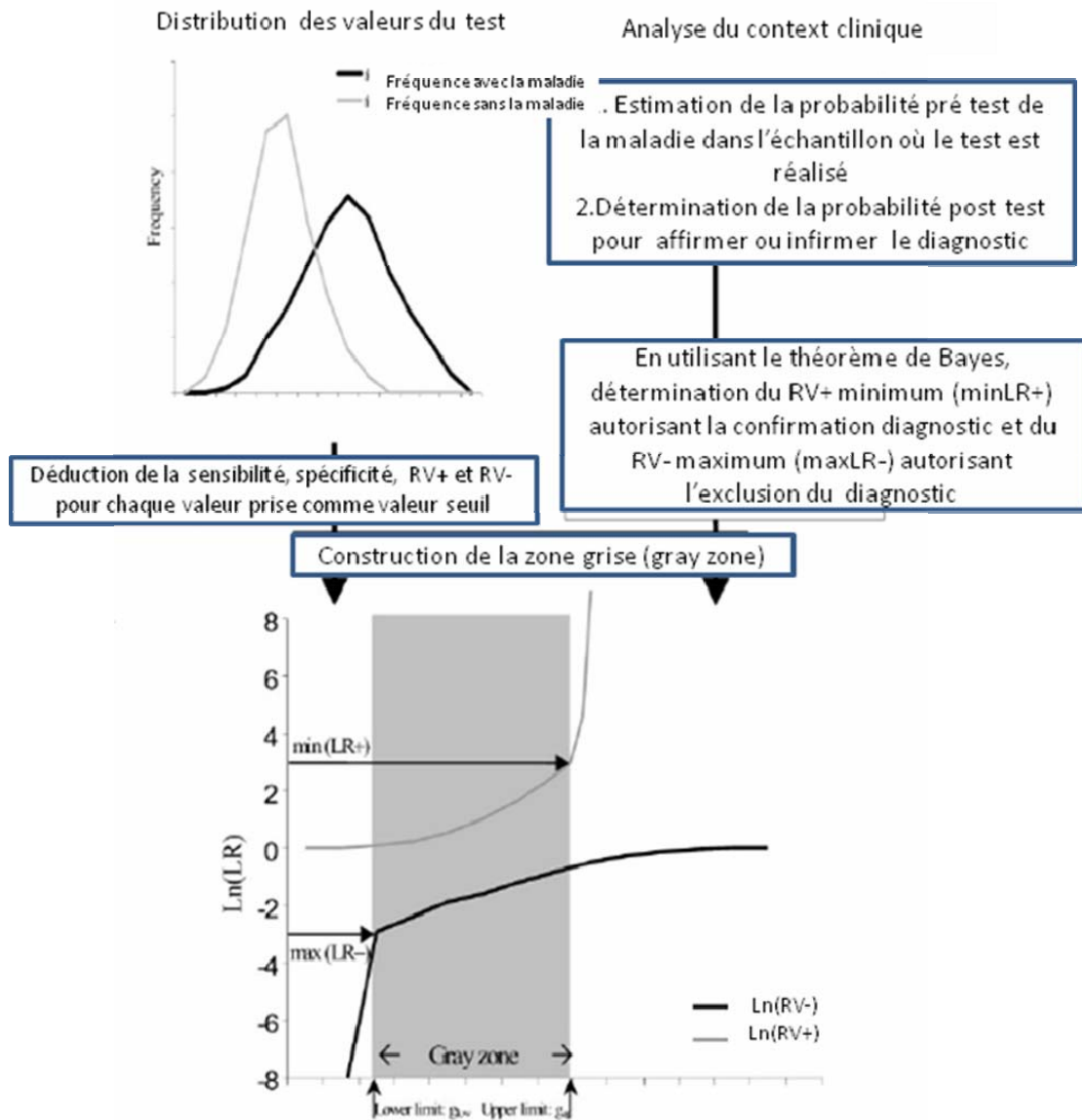


2.3.2. Notion de zone grise

L'utilisation d'une seule valeur seuil n'est pas forcément applicable à la réalité clinique. Des auteurs ont défini le concept de zone grise. Cette approche propose des valeurs seuils des biomarqueurs permettant de définir trois modalités. Un seuil, au dessus duquel la maladie a une probabilité diagnostique certaine, un autre seuil, au dessous duquel la maladie peut être exclue et entre les deux, une zone dans laquelle le test est non conclusif et les investigations doivent être poursuivies (87, 88).

Ces seuils sont définis à partir de la distribution mesurée des valeurs du test parmi les patients malades et non malades, à partir de la prévalence de la maladie et des probabilités post test nécessaires pour confirmer ou infirmer la maladie (Figure 9). Les valeurs des RV sont alors déduites en utilisant le théorème de Bayes et définissent les bornes supérieures et inférieures de la zone grise. Sont alors déduites les valeurs seuils correspondantes à ces RV

Figure 9 : Construction de la zone grise d'après un schéma de Coste et coll.(87)



Cette approche a été utilisée pour définir les valeurs seuil du BNP pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque (87, 88). Les valeurs de probabilités post test nécessaires pour infirmer (probabilité $<0,05$) ou affirmer ($>0,95$) la maladie ont été définies par un groupe d'experts de la Société Française de Cardiologie. En utilisant la probabilité pré test de l'échantillon et ces probabilités post tests, le RV^+ minimum et le RV^- maximum ont été calculés. Puis les valeurs seuil correspondantes à ces RV ont été déduites.

2.4. Mesure de l'association entre un diagnostic et un biomarqueur : limite de l'utilisation de l'odds ratio

Dans beaucoup de publications analysant l'intérêt d'un bio marqueur diagnostique, il est souvent mis en évidence une association entre le biomarqueur et le diagnostic en utilisant une mesure classique de l'association, l'odds ratio (OR) employé en épidémiologie analytique (89). La mise en évidence de cette association permet de répondre à la question 1 de Sackett (est ce que les résultats chez les malades diffèrent de ceux obtenus chez les patients non malades ?) (74).

Pepe et al, ont démontré que l'utilisation de l'odds ratio n'est pas adaptée pour caractériser la capacité discriminante d'un marqueur (90).

2.4.1. Cas d'un marqueur dichotomique

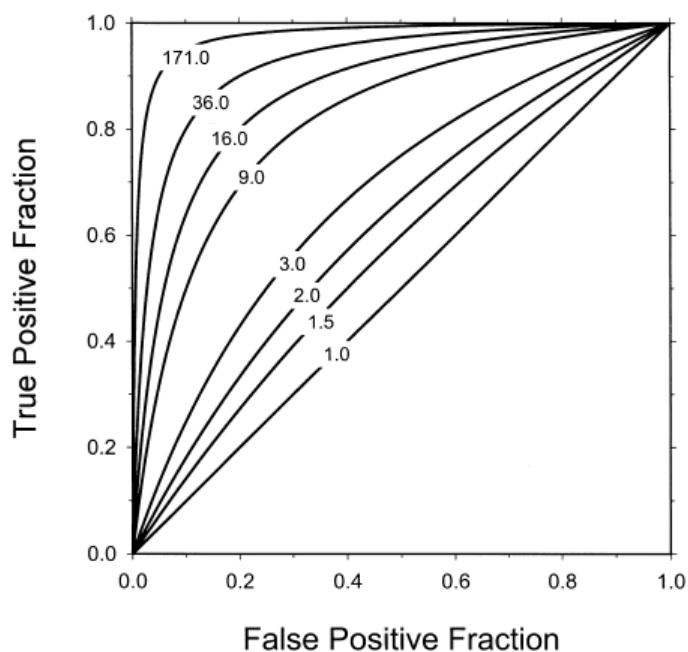
En cas de marqueur dichotomique, l'OR (probabilité du test positif chez les malades sur la probabilité du test positif chez les non malades) peut s'écrire sous la forme :

$$OR = \{TVP/(1-TVP)\} \times \{(1-TFP)/TFP\}$$

Avec TVP = proportion de vrais positifs (sensibilité)

Et TFP= proportion de faux positifs (1-spécificité)

Figure 10 : Correspondance entre OR et courbe ROC



La Figure 10 représente la correspondance entre le taux de vrais positifs et le taux de faux positifs d'un marqueur dichotomique et l'odds ratio. Toutes les couples de taux de faux positifs et de vrais positifs correspondant au même odds ratio sont connectées. Les valeurs des OR sont représentées sur les courbes ROC.

Un odds ratio=3, pour un TFP =10% aura un TVP=25%, ce qui veut dire que 75% des malades ne seront pas détectés. A l'inverse, un marqueur avec un TVP=80% aura un TFP=60%, c'est-à-dire que 60% des non malades seront classées malades.

L'odds ratio doit donc être très élevé pour que le marqueur ait une discrimination correcte. La mesure de l'association, classique en épidémiologie analytique et utile à l'échelle d'une population, ne permet pas de classer les sujets avec une sensibilité et une spécificité suffisamment élevée pour permettre une prédiction fiable du caractère malade ou non malade pour un individu donné permettant de prendre une décision médicale.

2.4.2. Cas d'un marqueur continu

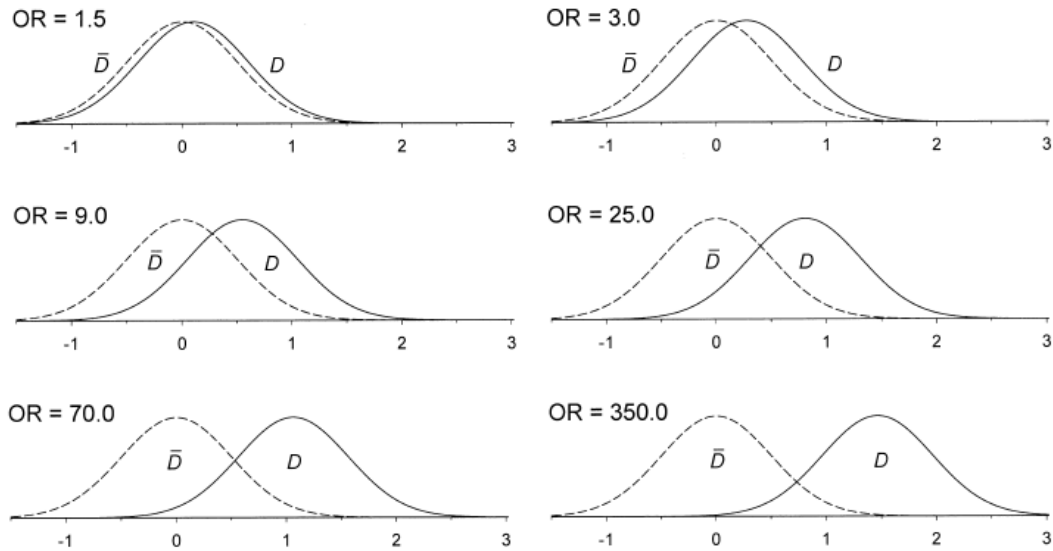
En cas de marqueur continu, on peut également représenter l'association du marqueur, X, avec le diagnostic sous forme de modèle logistique.

$P(M=1/X) = \exp(\alpha+\beta X) / \{1+\exp(\alpha+\beta X)\}$ avec X le marqueur et M=1 la variable maladie.

L'odds ratio pour l'augmentation d'une unité de X est $\exp(\beta)$.

Pepe, dans un exemple, a représenté la distribution de la probabilité du marqueur X chez les malades (courbes continues) et les non malades (courbes discontinues) correspondant au modèle logistique $\text{logit}P(M=1/X)=\alpha+\beta X$.(90) Il a été considéré que X a une moyenne de 0 et un écart type de 0.5 chez les non malades de telle façon qu'une unité représente la différence entre le 16^{ème} et le 84^{ème} percentile chez les non malades. Le marqueur est distribué normalement avec la même variance chez les malades. L'odds ratio pour l'augmentation d'une unité est indiqué (Figure 11).

Figure 11 : Distribution de la probabilité du marqueur X chez les malades (courbes continues D) et les non malades (courbes discontinues \bar{D}) correspondant au modèle logistique $\text{logit}P(M=1/X)=\alpha+\beta X$

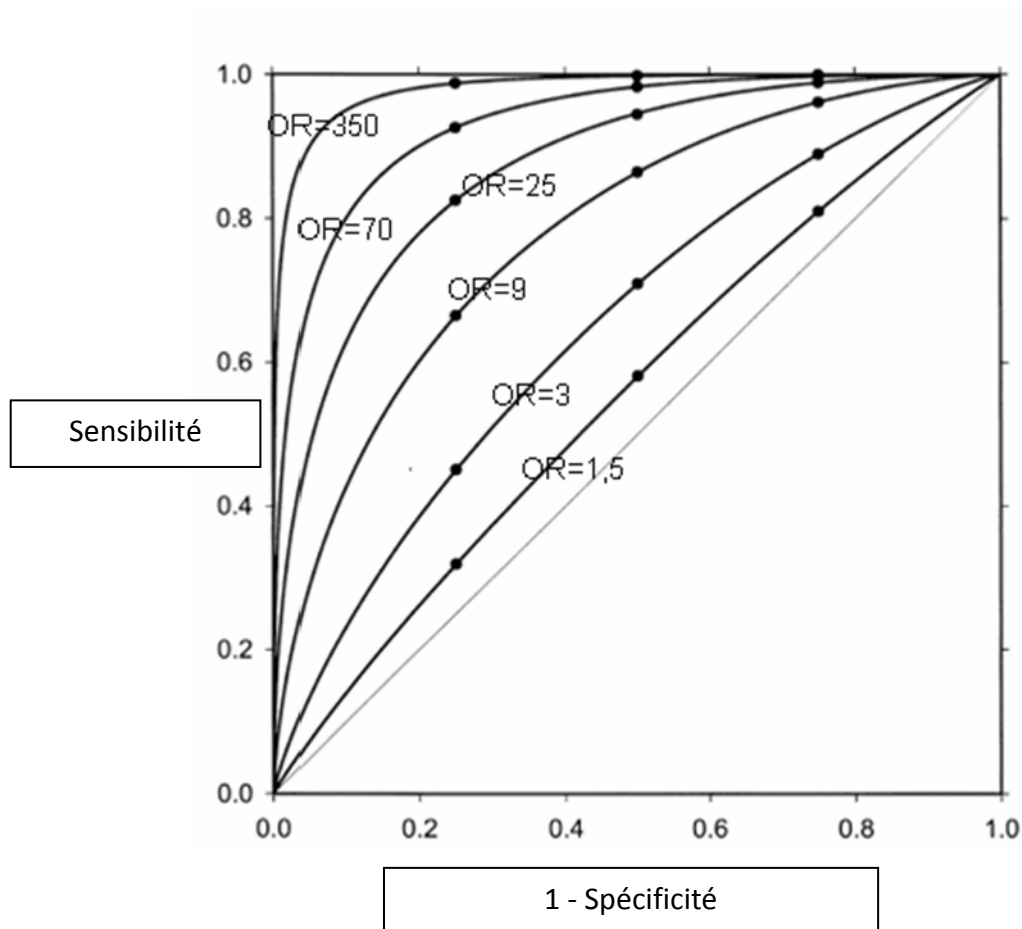


A partir de chacune des paires de distribution, des courbes ROC ont été construites.

Les odds ratio représentent l'augmentation d'une unité d'un marqueur continu et les courbes ROC correspondent à chacune des paires de distribution du marqueur de la figure 11 et représentent les différents critères de décision provenant des seuils possibles pour un seul marqueur continu (Figure 12).

La figure suivante (Figure 12) représente les taux de vrais positifs versus de faux positifs associés à une catégorisation dichotomique du marqueur continu selon le critère de décision $X > s$ (seuil) pour les 6 scénarios de la figure précédente. Chaque courbe correspond à un scénario. Les points sur la courbe correspondent aux différents choix du seuil variant de $+\infty$ à $-\infty$. Les cercles pleins représentent les points correspondant à l'utilisation de chaque quartile comme seuil.

Figure 12 : Taux de vrais positifs versus taux de faux positifs associés à une catégorisation dichotomique du marqueur continu selon le critère de décision $X > s$ (seuil) pour les 6 scénarii de la figures précédente



On voit qu'un odds égal à 3 à un faible pouvoir discriminant.

Ainsi, les odds ratio qui sont considérés comme des mesures d'association importantes en épidémiologie analytique à l'échelle d'une population ne sont pas adaptés pour discriminer les patients avec ou sans maladie. Ceci a déjà été montré avec les facteurs de risque. L'association entre un facteur de risque et un évènement pour une population, ne veut pas dire que, dans une approche individuelle, il soit intéressant de prendre compte ce risque si la probabilité d'avoir la maladie est faible et l'intervention à mettre en œuvre pour traiter ce facteur de risque est dangereuse ou invalidante (91).

Pour un test, la mesure de l'association, ne permet pas de classer les sujets avec une sensibilité et une spécificité suffisamment élevée pour permettre une prédiction fiable du caractère malade ou non malade pour un individu donné permettant de prendre une décision médicale.

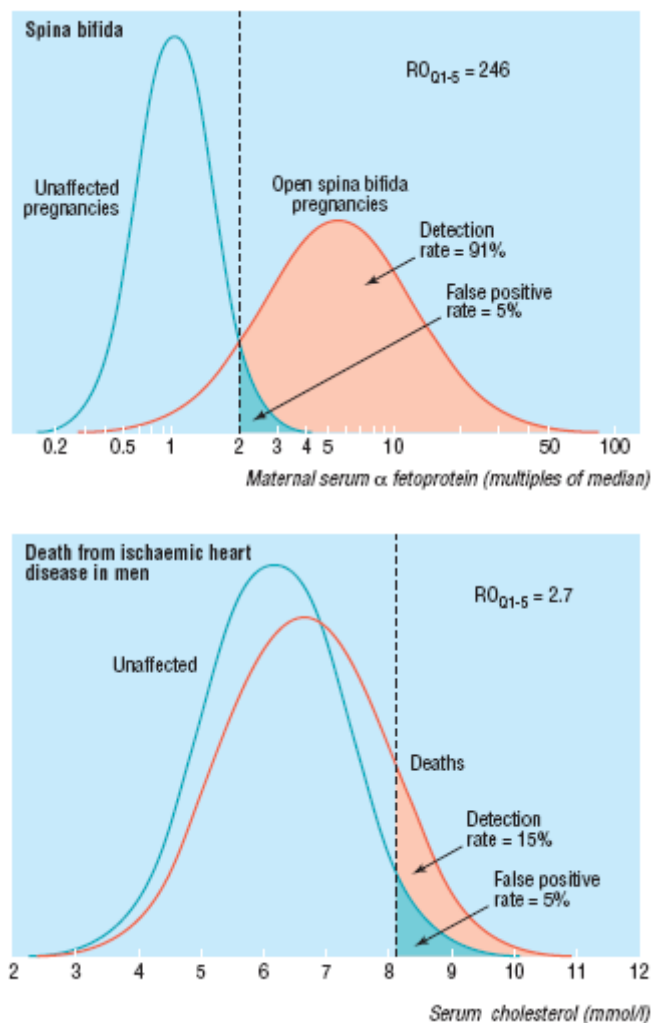
Il faut donc un test avec un odds ratio suffisamment discriminant pour que la distribution des patients malades et non malades soit suffisamment séparée pour permettre la sélection d'un seuil qui pourra discriminer les deux groupes avec une haute sensibilité et spécificité.

Ceci a été illustré par Wald en étudiant la distribution de l' α -fœtoprotéine chez les femmes enceintes affectées ou pas, par une spina bifida chez le fœtus et par la distribution de la cholestérolémie chez les patients qui meurent ou non d'une maladie cardiovasculaire (92).

Sur la Figure 13, on voit que, pour le diagnostic de spina bifida, les courbes sont suffisamment séparées avec un OR=246 et pour une proportion de faux positifs à 5%, la proportion de détection est 91%.

Pour l'hypercholestérolémie, les courbes sont très proches et pour une proportion de faux positifs de 5%, le taux de détection est seulement de 15%. L'OR est de 2,7.

Figure 13 : Distribution de l' α -fœtoprotéine chez les femmes enceintes pour le diagnostic de spina bifida et distribution de la cholestérolémie chez les hommes pour le diagnostic de maladies cardiovasculaires (92)



3. Évaluation de l'utilité d'un test

La mesure de la performance des tests est donc la deuxième partie de l'évaluation du test suivant la définition des phases d'évaluation par Sackett (74). La plupart des études ne vont pas jusqu'à évaluer l'utilité d'un test dans une population donnée en pratique courante et s'arrêtent à cette deuxième phase. Deux étapes sont alors indispensables, la mesure de l'application du test dans une population de patients correspondant à ceux pris en charge en pratique courante et la mesure de l'utilité du test (usefulness).

3.1. Les résultats du test sont-ils transposables d'une population à une autre

Les études évaluant l'intérêt diagnostique des marqueurs se font le plus souvent sur des populations sélectionnées. Ainsi, cette utilisation dans des conditions optimales de prise en charge des patients limitent l'applicabilité des résultats à une population de patients pris en charge en pratique courante présentant des symptômes compatibles avec la maladie (74).

Nous prendrons l'exemple de l'évaluation d'un test pour le diagnostic de SCA.

La plupart des études évaluant les performances des tests ont lieu en cardiologie avec une prévalence du SCA bien plus élevée qu'aux urgences. Cette différence de prévalence va avoir une conséquence directe sur les VPP et VPN. La VPP va être élevée et la VPN faible. Ces résultats ne seront pas les mêmes dans une situation de triage aux urgences.

La deuxième limite à l'interprétation des études est que les patients inclus, particulièrement en cardiologie sont plus graves avec une atteinte du myocarde plus étendue. Certains marqueurs cardiaques sont relargués par les cellules myocardiques ischémiées dans la circulation sanguine avec une valeur mesurée proportionnelle à la taille de la zone ischémiée. La sensibilité du test est dans ce cas meilleure et les résultats ne sont pas extrapolables aux patients des urgences (93).

3.2. Quel est l'apport supplémentaire d'un test ?

Cet apport peut être diagnostique, thérapeutique, clinique ou économique. Appelé dans la littérature « incremental usefulness », c'est la mesure de l'existence ou non d'une information supplémentaire apportée par le test à la pratique habituellement recommandée (94).

Les mesures des probabilités post test sont une première étape dans l'évaluation de l'utilité d'un test mais elles n'abordent pas, le plus souvent, la démarche diagnostique dans son ensemble. Nous décrirons deux façons de rechercher un apport supplémentaire.

3.2.1. Utilisation des aires sous la courbe

Une façon de rechercher l'apport diagnostique d'un test est de réaliser un modèle logistique de la démarche diagnostique classique et de rechercher quelle information supplémentaire apporte le nouveau test en l'introduisant dans le nouveau modèle. Une comparaison des deux modèles par un test de rapport de vraisemblance permet de montrer si les deux modèles sont différents et donc si le nouveau test apporte une information supplémentaire.

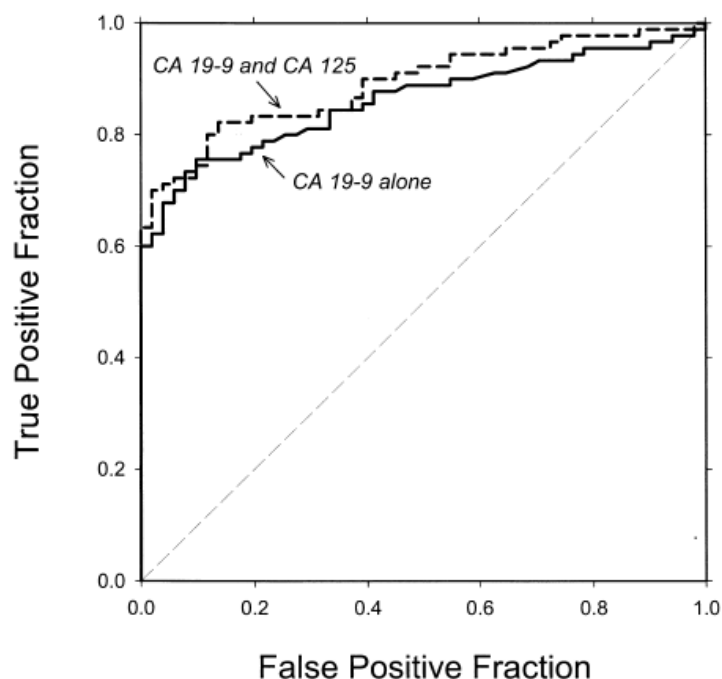
Le nouveau modèle s'écrit si X_n est le nouveau marqueur

$$\text{logit}P(M=1/X_1, X_2, X_3, X_n) = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_n X_n$$

Pepe et al ont proposé de poursuivre cette recherche de l'apport additionnel d'un nouveau marqueur en recherchant si le nouveau modèle améliorerait la classification des patients en malades et non malades en comparant les courbes ROC des deux modèles (90).

Là encore, comme nous l'avons déjà discuté dans le chapitre 2.4.2, il a montré que $\exp\beta_n$ peut montrer une association significative entre le marqueur et la maladie mais avec une capacité faible à correctement discriminer les malades des non malades (90). Dans son exemple, Pepe recherchait l'apport additionnel du marqueur CA-125 par rapport au CA19-9 dans le diagnostic de cancer du pancréas. Introduit dans le modèle, le CA-125 avait une association significative au cancer du pancréas. Pourtant la comparaison entre les deux courbes ROC montrait un apport additionnel très faible du pouvoir discriminant du modèle en ajoutant le CA-125. En acceptant 5% de taux de faux positifs, le modèle sans CA-125 détecte 69% de malades et en ajoutant le CA125, 71% (Figure 14).

Figure 14 : Apport additionnel du CA 125 par rapport au CA19-9 pour le diagnostic de cancer du pancréas



Il apparait que cette façon de procéder nécessite d'avoir une association très importante entre le nouveau marqueur et l'évènement pour qu'il y ait une différence significative entre les aires sous la courbe.

3.2.2. Les tables de reclassification et la Net Reclassification Improvement (NRI)

De nouvelles approches méthodologiques ont été développées afin d'évaluer l'amélioration de la classification des patients par l'utilisation du test en utilisant les tables de reclassifications et d'évaluer la capacité du nouveau modèle à améliorer la sensibilité moyenne sans altérer la spécificité moyenne. Ces méthodes ont été décrites par Pencina en 2008 et sont encore très peu utilisées dans la littérature médicale (95).

La Net Reclassification Improvement (NRI) stratifie le risque d'avoir l'évènement (maladie) et mesure l'amélioration de la classification des patients en analysant séparément la reclassification des patients qui développent l'évènement et ceux qui ne le développent pas.

Cette méthode nécessite que les patients soient déjà classés dans des groupes (faible, moyen, fort) à risque d'avoir l'évènement. Le test va modifier le classement des patients dans

chaque groupe, on calcule combien de patients sont passés dans la catégorie supérieure ou inférieure à bon ou mauvais escent.

L'amélioration de la reclassification est alors quantifiée comme la somme des différences des proportions de patients qui montent de catégorie moins ceux qui descendent parmi les patients qui développeront l'évènement, et la proportion de patients qui descendent de catégorie moins ceux qui montent parmi les patients qui n'auront pas l'évènement.

En affectant 1 pour les augmentations de catégories (up), -1 pour les diminutions (down) et 0 pour l'absence de mouvement on peut écrire :

$$NRI=[P(\text{up}|D =1) - P(\text{down}|D =1)] - [P(\text{up}|D =0) - P(\text{down}|D =0)]$$

Où D=évènement

events moving up : nombre d'évènement qui montent de catégorie

events moving down : nombre d'évènement qui descendent de catégorie

Nonevents : absence d'évènement

P(Up|D=1) probabilité de monter parmi les patients avec la maladie

$$\begin{aligned}\hat{P}(\text{up}|D = 1) &= \hat{p}_{\text{up,events}} = \frac{\# \text{ events moving up}}{\# \text{ events}} \\ \hat{P}(\text{down}|D = 1) &= \hat{p}_{\text{down,events}} = \frac{\# \text{ events moving down}}{\# \text{ events}} \\ \hat{P}(\text{up}|D = 0) &= \hat{p}_{\text{up,nonevents}} = \frac{\# \text{ nonevents moving up}}{\# \text{ nonevents}} \\ \hat{P}(\text{down}|D = 0) &= \hat{p}_{\text{down,nonevents}} = \frac{\# \text{ nonevents moving down}}{\# \text{ nonevents}}\end{aligned}$$

Soit :

$$\widehat{NRI} = (\hat{p}_{\text{up,events}} - \hat{p}_{\text{down,events}}) - (\hat{p}_{\text{up,nonevents}} - \hat{p}_{\text{down,nonevents}})$$

Une fois la reclassification effectuée, on évalue si cette amélioration est statistiquement significative en utilisant le test de McNemar. Le test asymptotique pour l'hypothèse nulle NRI=0 :

$$z = \frac{\widehat{NRI}}{\sqrt{\frac{\hat{p}_{\text{up,events}} + \hat{p}_{\text{down,events}}}{\# \text{ events}} + \frac{\hat{p}_{\text{up,nonevents}} + \hat{p}_{\text{down,nonevents}}}{\# \text{ nonevents}}}}$$

Cette méthode permet de donner (comparer au groupe sans événements) le pourcentage de patients avec l'évènement qui vont passer dans une catégorie de risque supérieure comparé à ceux qui vont descendre.

Cette méthode est illustrée dans un article récent (96). Les auteurs ont appliqué la méthode de reclassification pour la recherche de facteurs de risque cardio vasculaires dans une cohorte de femmes. La limite de cette méthode est qu'elle nécessite d'avoir une classification des patients pré établie et valide.

4. Synthèse

L'évaluation d'un nouveau marqueur diagnostique doit impérativement passer par plusieurs phases d'analyse avant son utilisation en pratique courante

1. Evaluation technique du test
 - a. Condition d'utilisation
 - b. Population cible
2. Evaluation des performances du test
3. Evaluation de l'apport du test dans la démarche diagnostique et sur une population cible

L'évaluation de cet apport supplémentaire dans la démarche clinique est le seul moyen de limiter la prolifération de tests coûteux qui ont souvent été développés sur une population de patients très sélectionnés « idéale ».

Enfin, la dernière étape de l'évaluation d'un test diagnostique est la réponse à la dernière question de Sackett : Est-ce que les patients qui ont bénéficié du test diagnostique vont mieux que ceux qui n'ont pas eu le test ? (74). A notre connaissance, très peu d'études validant les tests diagnostiques tentent de répondre à cette question. Lord a cherché à définir pour quelles situations cette étape était indispensable (97). Ainsi, si le nouveau test est plus sensible, il permettra de diagnostiquer plus de cas qui peuvent avoir des caractéristiques différentes de ceux diagnostiqués avec l'ancien test. Il faudra alors s'assurer, par une étude randomisée, que ces patients auront le même bénéfice à recevoir le traitement que les patients diagnostiqués à l'aide de l'ancien test.

Chapitre III. LES DIFFÉRENTES ÉTUDES

Nous avons évalué les performances de trois marqueurs biologiques de SCA : l'h-FABP qualitative et quantitative, l'IMA et l'hyperglycémie.

Ces marqueurs ont été étudiés à partir d'une méthodologie présentée pour un PHRC inter régional en 2005.

L'étude principale a eu pour objectif l'évaluation des performances de l'h-FABP qualitative et l'IMA. Grâce à la constitution d'une sérothèque et aux prélèvements réalisés en routine pour la prise en charge d'une douleur thoracique, nous avons également étudié les performances de l'h-FABP quantitative et de l'hyperglycémie.

Les résultats de l'h-FABP qualitative, de l'IMA et de l'hyperglycémie ont été publiés. La discussion des résultats sera une synthèse de celle développée dans les articles publiés (7, 8). Les résultats de l'h-FABP quantitative sont en cours de soumission.

1. Évaluation de l'utilisation combinée de l'h-FABP et de l'IMA pour le diagnostic de SCA non ST+ en médecine d'urgence

1.1. Méthodologie

La méthodologie est décrite telle qu'elle a été présentée pour le PHRC inter régional 2005. Nous verrons dans les résultats que des écarts par rapport au protocole initial ont du être réalisés et nous les argumenterons avant de présenter la discussion des résultats.

1.1.1. Objectif

Objectif principal

Etudier les performances combinées (sensibilité et spécificité) de l'IMA et de la h-FABP qualitative pour le diagnostic de SCA sans élévation du segment ST dès la première heure de prise en charge des patients, en pré-hospitalier ou à l'accueil des urgences, pour une douleur thoracique non traumatique de moins de 12 heures, d'allure angineuse

Objectifs secondaires

- Etudier les performances combinées des deux marqueurs par rapport au dosage de la seule troponine Ic.

- Etudier les performances isolées et combinées de l'IMA et de la h- FABP dans les sous-groupes pré-hospitalier et accueil des urgences.
- Etudier la meilleure validité combinée des tests de l'IMA et de la h-FABP en fonction de l'ancienneté de la douleur : patients pris en charge dans les 2 premières heures, entre 2 et 4h, entre 4 et 6h et > 6h.
- Déterminer la place des nouveaux marqueurs biologiques dans l'évolution des circuits de soins et évaluer la meilleure stratégie de soins

1.1.2. Type d'étude

- Etude d'évaluation de la qualité d'un test diagnostique
- Etude multicentrique, régionale, multidisciplinaire

1.1.3. Population étudiée

1.1.3.1. Critères d'inclusion

Tout patient pris en charge pour une douleur thoracique non traumatique d'allure angineuse ayant débuté dans les douze heures précédant sa prise en charge en urgence pré-hospitalière (SMUR) ou hospitalière.

La douleur angineuse est définie comme une douleur rétro-sternale constrictive ou à type d'oppression ou en barre et/ou irradiant dans le bras gauche et/ou dans la mâchoire, au repos et/ou à l'effort.

1.1.3.2. Critères de non inclusion

- âge < 18ans
- patient incapable majeur ou sous sauvegarde de justice
- patient privé de liberté
- patient ne résidant pas dans le département de prise en charge
- insuffisance rénale sévère
- traumatisme au cours des 7 jours précédant la venue aux urgences
- sus-décalage persistant du segment ST (SCA ST+)
- impossibilité de donner au sujet des informations éclairées et refus de signer le consentement

1.1.3.3. Nombre de patients nécessaires et modalités de recrutement

Aucune étude n'a été réalisée associant les deux tests, et il a donc été impossible d'utiliser une estimation de la sensibilité et de la spécificité attendues pour le dosage combiné des deux tests. Le calcul du nombre de patients s'appuie sur les études antérieures concernant le dosage indépendant de chaque test. Nous avons fait l'hypothèse que le dosage combiné entraînerait une augmentation des indicateurs de validité et que le nombre de sujets nécessaires calculé à partir des dosages indépendants serait suffisant pour assurer une bonne précision des indicateurs combinés.

Effectif nécessaire

Pour l'IMA, pour une valeur seuil de 85 U/ml, la sensibilité attendue est de 90% et la spécificité de 50%. Il faut inclure, pour un intervalle de confiance à 95% autorisant une précision des indicateurs de $\pm 5\%$: 138 SCA et 385 non SCA.

Pour l'h-FABP, pour un seuil de détection de 7UI/ml, la sensibilité attendue est de 87% et la spécificité attendue de 94%. Il faut inclure, pour un intervalle de confiance à 95% autorisant une précision des indicateurs de $\pm 5\%$: 63 SCA et 86 non SCA

En choisissant l'effectif maximum (IMA), un minimum de 138 SCA et 385 non SCA doivent être inclus dans notre étude

Nous avons calculé le temps de recrutement nécessaire d'après les données de l'Observatoire Régional des Urgences et des codages PMSI. Pour inclure un minimum de 138 patients SCA non ST+ inclus, 700 patients consécutifs devaient être inclus si l'on tient compte de la répartition dans notre population des SCA non ST+ et des non SCA. En se basant sur un recrutement de patients consécutifs, une période de 2 mois devait théoriquement permettre d'inclure 170 SCA non ST+ et 696 Non SCA, c'est-à-dire un effectif suffisant compte tenu du calcul ci dessus. Cependant, une exhaustivité de 100% ne devait pas être probablement obtenue, aussi un maximum de 6 mois d'inclusion paraissait réaliste pour assurer la faisabilité de l'étude. Dix pour cent des inclusions devait se faire au centre hospitalier du Val d'Ariège (CHIVA), 90% au CHU, soit patients 630 (SMUR + urgences) au CHU et 70 patients (urgences + SMUR) au CHIVA.

1.1.4. Les Mesures

1.1.4.1. Tests à l'étude

IMA (ischemia modified albumin) : L'IMA a été dosée sur sérum et prélevée sur un échantillon de sang total (5ml) sur tube sec à l'arrivée du patient aux urgences ou en pré-

hospitalier. Le prélèvement a été étiqueté aux 3 premières lettres du nom patronymique et aux deux premières du prénom suivis de la date d'admission du patient et de l'heure de prélèvement. Il a été envoyé immédiatement au laboratoire de biochimie de Ranguel où il a été centrifugé, décanté et congelé à - 20 degrés. Une fois par semaine, les prélèvements ont été décongelés et analysés grâce au test ACB. L'*albumin cobalt binding test* (ACB test) a été réalisé sur l'appareil Roche Cobas MIRA PLUS. Le test ACB a mesuré dans le sérum la capacité de fixation du cobalt sur l'albumine. Une solution de cobalt a été ajoutée à l'échantillon sérique. Le cobalt non fixé à l'extrémité N terminale de l'albumine a été dosé en colorimétrie par le Dithiothreitol. Le résultat a été exprimé en U/ml.

Pour les prélèvements réalisés au CHIVA, ils devaient être centrifugés, congelés et conservés à moins 20 degrés puis acheminés par navette dans une glacière vers le laboratoire de biochimie Ranguel, une fois par semaine, le jour de l'analyse des prélèvements.

H-FABP (heart-Fatty Acid Binding Protein)

Le dosage de l'h-FABP a été réalisé à partir d'un prélèvement de sang total (5 ml) sur tube hépariné et analysé par le test qualitatif Cardiodetect[®]. Trois à 4 gouttes ont été prélevées et déposées sur la zone test du Cardiodetect[®]. La lecture a été faite en 15 minutes. Le test contient deux anticorps monoclonaux spécifiques pour la protéine FABP cardiaque dont l'un est marqué par l'or. L'échantillon liquide détache l'anticorps marqué par l'or de sa matrice. Si la FABP cardiaque est présente dans l'échantillon, celle-ci forme avec son anticorps un complexe intermédiaire qui sature les traits du test. Le second anticorps se trouve sur la marque « h-FABP » et forme avec le complexe intermédiaire un complexe sandwich devenant visible sous forme de ligne violette. Si aucune h-FABP n'est contenue dans l'échantillon à tester, aucun complexe sandwich n'est formé et par conséquent aucune ligne violette à l'emplacement de la marque « h-FABP » (notice d'utilisation du laboratoire Biomedical Diagnostics). Un résultat positif signifie que la concentration de la protéine h-FABP dans l'échantillon dépasse le seuil de sensibilité du test de 7 ng/ml et une lésion myocardique est fortement probable. Le test devait être sur chaque site dans le laboratoire de biologie. Pour les tests réalisés au CHIVA, le reste des prélèvements devaient être centrifugés, décantés, congelés et conservés à moins 20 degrés puis acheminés vers le laboratoire de biochimie Ranguel une fois par semaine par navette dans une glacière.

1.1.4.2. Sérothèque

Une partie des échantillons sanguins prélevés (4ml) pour le dosage de l'IMA et de la h- FABP a été congelée à une température de moins 80 degrés après centrifugation et

décantation, puis conservée à des fins d'analyses éventuelles d'autres marqueurs d'ischémie cardiaque pendant 5 ans. Chaque tube a été étiqueté avec les 3 premières lettres du nom et aux deux premières du prénom du patient, la date et l'heure du prélèvement. Cette sérothèque a été localisée à Ranguel. Un registre a été tenu à jour par le laboratoire.

1.1.5. Déroulement de l'étude

1.1.5.1. Données recueillies à l'inclusion

Les patients pris en charge en urgence en pré-hospitalier ou aux urgences pour une douleur thoracique non traumatique d'allure angineuse de moins de 12 heures ont été inclus consécutivement par le médecin urgentiste, en délégation du médecin investigateur après information et obtention du consentement du patient. Ils ont bénéficié d'une prise en charge conforme à la prise en charge habituelle en urgence associant en pré-hospitalier :

- un examen clinique,
- un électrocardiogramme
- un prélèvement biologique pour le dosage de la troponine Ic.

Pour les patients pris en charge initialement aux urgences ou hospitalisés secondairement après prise en charge par les SMUR, outre ces examens, un ECG à l'entrée et à H+6, une cinétique de la troponine (H+6) et un cliché thoracique ont été réalisés selon les recommandations. Un avis spécialisé cardiologique a été requis à l'issue de la période de surveillance clinique, électrique et biologique du patient au SAU. D'autres examens ou des avis spécialisés autres que cardiologiques ont été demandés selon l'état du patient et laissés au libre choix du médecin urgentiste et du cardiologue. Si les patients n'appartenaient pas aux groupes 1 et 2 définis ci après, un examen de dépistage d'ischémie myocardique était proposé au patient si nécessaire et le choix de cet examen était fonction du terrain et de la faisabilité. Le patient a été revu par un cardiologue avec le résultat. Si cet examen se faisait en externe, le rendez-vous était donné soit directement au patient (heures ouvrables) soit avec appel du patient à domicile par l'Attaché de Recherche Clinique (ARC) si admission les nuits ou jours fériés.

Pour les patients pris en charge initialement par le SMUR et ayant donné leur consentement, ils ont été orientés vers les urgences participant à l'étude et ont bénéficié de la prise en charge décrite ci-dessus.

Lors de la première prise en charge, en pré-hospitalier et/ou aux urgences, deux tubes supplémentaires ont été prélevés en plus du bilan initial.

- Un pour doser l'IMA a été envoyé au laboratoire de biochimie du CHU Rangueil
- Un pour doser l'h-FABP a été envoyé au laboratoire de biochimie du site de prise en charge et a été testé grâce au Cardiodetect®

Les résultats n'ont pas été communiqués aux médecins prenant en charge les patients ni aux experts pour éviter de modifier la prise en charge des patients et d'influencer les deux experts chargés de classer *in fine* les patients en SCA ou non SCA.

1.1.5.2. Catégorisation des patients :

Dès la prise en charge et pendant le suivi du patient jusqu'à sa sortie des urgences ou son hospitalisation dans un autre service, la fiche de recueil de données a été remplie par les médecins urgentistes (SMUR et/ou urgences) ayant pris en charge le patient. Une première catégorisation des patients en SCA et non SCA a été faite par le médecin urgentiste des urgences. Sous 24h, la fiche de recueil de données a été contrôlée par l'ARC ou l'investigateur sur le site.

1-Groupe 1 : Orientation diagnostique de Syndrome coronarien aigu (SCA non ST+) :

Lors de la prise en charge et au cours des douze heures suivantes :

Troponine supérieure à 0,10 ng/ml ou et/ou modifications ECG à type de :

- sous-décalage du segment ST ≥ 1 mm dans 2 dérivations concordantes
- inversion de l'onde T dans 2 dérivations concordantes
- modification dynamique du segment ST

2-Groupe 2 : Orientation diagnostique de pathologie non coronarienne (Non SCA) : Autre diagnostic réalisé au cours de l'hospitalisation et documenté :

- embolie pulmonaire : tableau clinique compatible et visualisation d'une thrombose veineuse profonde à l'échographie-doppler et/ou d'un thrombus pulmonaire sur la tomodensitométrie thoracique ou d'un cœur pulmonaire aigu à l'échocardiographie;
- pneumopathie : fièvre associée à un foyer de râles pulmonaires et /ou à une opacité alvéolaire localisée sur la radiographie thoracique ;
- péricardite: frottement péricardique et anomalies compatibles à l'ECG ; épanchement péricardique sur l'échocardiographie et/ou la tomodensitométrie thoracique ;
- dissection aortique visualisée sur la tomodensitométrie thoracique et/ou à l'échographie transœsophagienne ;
- pleurésie ou pneumothorax visualisé sur la radiographie thoracique.

3-Groupe 3 : Pas d'orientation diagnostique

Patients pour lesquels une orientation diagnostique suivant les critères définis dans les 2 groupes précédents n'a pas été obtenue aux urgences. Le médecin urgentiste et le cardiologue aux urgences ont précisé séparément si le patient présente ou non selon eux un SCA, en fonction des examens dont ils disposent.

1.1.5.3. Suivi des patients

Le suivi des patients a été effectué à un mois avec appel du patient et/ou du médecin traitant par un ARC. On a recherché particulièrement :

- Un événement cardiaque évolutif : ré-hospitalisation en urgence, infarctus, revascularisation en urgence (pontage, angioplastie), décès.
- Une hospitalisation en cardiologie
- Une consultation cardiologique
- Une épreuve d'effort positive ou une scintigraphie myocardique positive ou une échocardiographie simple ou de stress ou une coronarographie

L'ARC a recueilli ces données dans le recueil du suivi.

Les comptes rendus avec les résultats de ces différents événements ont été colligés par l'ARC sous contrôle du médecin investigateur du site et ajoutés au recueil de suivi. Le recueil de suivi et les comptes rendus ont été ajoutés au recueil de données à l'inclusion

1.1.5.4. Validation des cas

A l'issue de l'étude, tous les dossiers ont été analysés rétrospectivement et séparément par un comité d'experts (trinôme) comprenant deux cardiologues et un urgentiste. Les dossiers comprenaient : le recueil de données à l'inclusion, les ECG à H0 et H6, le compte rendu de la consultation cardiologique aux urgences, le recueil de données de suivi, les comptes rendus colligés par l'ARC et le dossier d'hospitalisation des patients aux urgences. Les experts ont examiné les dossiers séparément. La catégorisation initiale réalisée par les médecins urgentistes prenant en charge les patients n'a pas été utilisée pour la validation finale des cas par les experts. Les experts ont affirmé ou infirmé le diagnostic de SCA. Celui-ci reposait sur une imputabilité présumée en fonction : des antécédents, de l'âge, du sexe, des facteurs de risque, du traitement suivi, des caractéristiques de la douleur, des données cliniques, électriques, biologiques, des résultats des examens paracliniques non cardiologiques, ainsi que sur les conclusions des divers avis spécialisés, des examens de dépistage d'ischémie myocardique, des éventuels rapports de sortie d'hospitalisation et du

devenir des patients à un mois. Cette catégorisation a été réalisée sur la base des recommandations internationales pour le diagnostic de SCA. Les SCA ont été également classés sur la base de ces recommandations en angor instable (SCA troponine négative) et infarctus (SCA troponine positive) (14, 98).

Ces experts ne connaissaient pas le résultat des marqueurs testés (IMA et h-FABP). Leur classement a été retenu en cas de discordance avec le classement initial établi par l'urgentiste et le cardiologue aux urgences. Si les 3 experts n'étaient pas d'accord entre eux, le classement retenu était celui de la majorité.

Conformément à la législation, après classification par les experts et à la levée de l'aveugle, le patient a été informé des conclusions le concernant.

1.1.5.5. Modalités du recueil des données

Les données ont été recueillies en temps réel par le médecin urgentiste responsable de l'inclusion en délégation de l'investigateur de l'étude en pré-hospitalier et/ou lors de la prise en charge du patient aux urgences et reportées sur le cahier de recueil de données.

Le recueil de données, débuté par l'urgentiste du SMUR (si la prise en charge initiale a lieu en SMUR) a été poursuivi par l'urgentiste ayant pris en charge le patient aux urgences. Les cahiers de recueil de données ont été remplis de manière lisible et indélébile au stylo à bille bleu ou noir. En cas d'erreur, les informations erronées ont été barrées d'un simple trait, la donnée initiale devant rester visible, et l'information correcte a été inscrite à côté. Chaque correction a été motivée et authentifiée (datée et signée ou paraphée par l'investigateur). L'investigateur principal a signé chaque cahier d'observations pour attester de son accord avec les données y figurant.

Un double de chaque ECG a été agrafé au cahier de recueil des données ainsi que le duplicata du compte rendu de la consultation cardiologique aux urgences. Un contrôle de l'exhaustivité des données a été réalisé à 24h après la prise en charge aux urgences par l'attaché de recherche clinique ou le médecin investigateur sur le site.

Ont été conservés dans un lieu pré défini par l'investigateur sur le site des urgences de Ranguel.

- Les consentements des patients
- Les cahiers de recueil de données
- Le double des ECG à H0 et H6
- Le duplicata de la consultation cardiologique aux urgences

- Les cahiers de recueil des données du suivi
- Les différents comptes rendus cardiologiques (hospitalisation, investigations) recueillis par l'ARC

Les données ont été anonymisées avant l'expertise (3 premières lettres du nom du patient et 2 premières lettres du prénom). L'investigateur s'est assuré que l'anonymat de chaque personne participant à l'étude est garanti. Aucune information permettant l'identification des personnes n'a été communiquée à des tiers autres que ceux réglementairement habilités à détenir cette information (et qui sont tenus au secret professionnel).

Un registre des inclusions a été tenu par l'investigateur de chaque site.

La relecture des dossiers par les experts a utilisé outre les données recueillies sus-citées, les documents médicaux en relation avec les données SMUR, le passage aux urgences et l'hospitalisation éventuelle dans un service en aval des urgences, ainsi que le résultat des explorations cardiologiques réalisées en externe. Cette relecture a été faite dans l'hôpital de prise en charge du patient.

Un attaché de recherche clinique a facilité le regroupement des dossiers pour leur analyse secondaire. Il a recueilli le suivi des patients à un mois ainsi que tous les documents relatifs au patient suivant une grille de recueil

L'avis des experts a été noté séparément.

Après l'expertise, l'insu a été levé pour les résultats des marqueurs et ceux-ci ont été reportés sur une fiche de recueil par l'ARC.

Puis, la saisie informatique des données a été réalisée.

1.1.6. Plan d'analyse

1.1.6.1. Mesures statistiques

L'analyse statistique a été réalisée sur le logiciel STATA 10.0 (Stata corporation, Texas, USA).

Les moyennes ont été comparées avec un test de Student pour les variables quantitatives normalement distribuées ou avec un test de Mann-Whitney. Les pourcentages ont été comparés en utilisant un test du Chi2 ou de Fisher.

L'accord entre experts a été analysé par un test Kappa. Il a été interprété comme bon pour une valeur comprise entre 0,61 et 0,80 et très bon pour une valeur supérieure à 0,80.

1.1.6.2. Evaluation des performances de la h- FABP et de l'IMA dans le diagnostic du SCA non ST+

La validité des deux tests a été mesurée par le calcul des sensibilités, spécificités, valeurs prédictives, rapports de vraisemblances ainsi que leur intervalle de confiance. Une courbe ROC a été construite et l'aire sous la courbe calculée pour évaluer la capacité de l'IMA à classer les patients en SCA et non SCA.

Les performances des tests ont également été calculées pour le diagnostic d'IDM non ST+ (SCA avec troponine positive) et en fonction de l'heure du début de la douleur (plus de 3 heures et moins de 3 heures).

Afin de déterminer la meilleure stratégie diagnostique, cette démarche devait être effectuée pour deux approches différentes :

- étude des deux tests pratiqués « en parallèle »

Dans cette approche, la performance de la combinaison des tests devait être étudiée d'une part pour la positivité d'un des deux tests et d'autre part pour la positivité simultanée des deux tests : h-FABP + seul, IMA + seule, h-FABP et IMA +.

- étude des deux tests pratiqués « en série »

Les deux dosages fournissant des informations différentes, on pouvait penser qu'un marqueur pouvait fournir une information additionnelle, compte tenu du résultat de l'autre marqueur. La performance d'un marqueur devait donc être étudiée conditionnellement au résultat de l'autre. Les stratégies étudiées devaient être donc : IMA réalisé si h-FABP négatif ; IMA réalisé si h-FABP positive ; h-FABP réalisé si IMA négatif ; h-FABP réalisé si IMA positif. On pouvait penser a priori que devant un test h-FABP négatif (pas de nécrose) on réaliserait un test de l'IMA (ischémie).

La meilleure combinaison et les meilleurs seuils devaient être proposés dans le but de maximiser soit la VPP (affirmation du diagnostic) soit la VPN (exclusion du diagnostic).

1.1.6.3. Apport du test à la prise en charge habituelle

Pour évaluer l'apport additionnel de l'h-FABP à la prise en charge habituelle, nous avons testé et comparé 2 modèles. Le premier a inclus les outils habituellement utilisés par les médecins urgentistes pour le diagnostic de SCA (âge, sexe, facteurs de risque, antécédents cardiovasculaires, douleur thoracique persistante à l'arrivée, anomalies ECG et résultat du premier dosage de la troponine). Ces variables ont été introduites dans le modèle même si

elles n'étaient pas statistiquement associées avec $p > 0,20$ en analyse univariée (99). Nous avons ajouté les résultats des marqueurs au modèle précédent pour construire le deuxième modèle. Les variables « facteurs de risque » et « persistance de la douleur » ont été exprimées suivant 3 classes : absence, présence et statut indéterminé (valeur manquante) afin d'inclure tous les patients dans les modèles. Un test de rapport de vraisemblance a été utilisé pour comparer les deux modèles. Les courbes ROC de chaque modèle seront construites et comparées ($p < 0,05$). Afin d'estimer l'adéquation du modèle, nous avons utilisé le test d'Hosmer-Lemeshow.

1.1.7. Procédures règlementaires

Cette étude a bénéficié d'un financement par un PHRC inter régional en 2005. Conformément à la législation, l'accord du CPP et de la CNIL a été obtenu. Le CHU de Toulouse s'est porté promoteur de l'étude.

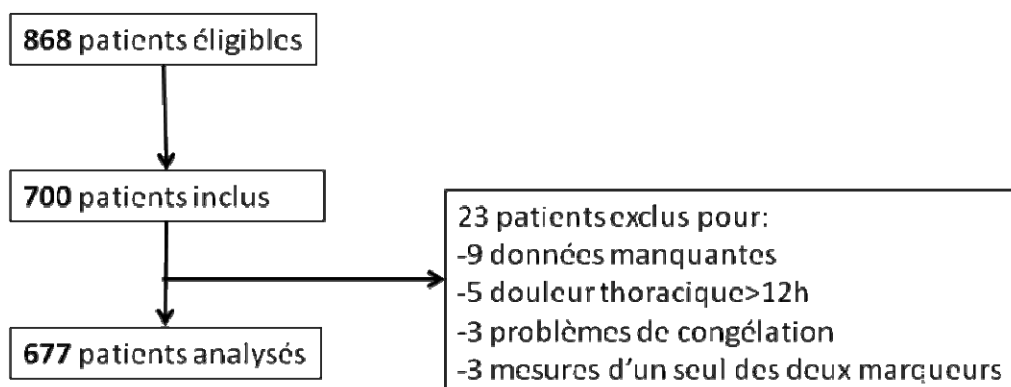
1.2. Résultats

1.2.1. Inclusion

D'après les données PMSI, 868 patients ont été pris en charge pour douleur thoracique en urgence pendant la période d'inclusion de mai 2006 à mars 2007. Cent soixante huit patients n'ont pas été inclus dans l'étude par choix des médecins urgentistes (oubli, manque de temps...).

Parmi les 700 patients inclus, 23 ont été exclus secondairement. Les motifs sont présentés Figure 15.

Figure 15 : Diagramme d'inclusion



1.2.2. Caractéristiques de la population

Les deux tiers des patients ont été inclus aux urgences (65%) mais 68% avaient, en fait, initialement été pris en charge en pré hospitalier.

Un diagnostic de SCA non ST+ a été fait pour 185 (27%) des patients dont 99 (53,5%) avaient une troponine positive définissant ainsi un IDM non ST+. L'accord entre experts mesuré pour la catégorisation finale a été de 87,26% (coefficient kappa 0,71). Les caractéristiques de la population sont présentées en fonction du diagnostic final (Tableau5).

Tableau 5 : Caractéristiques de la population en fonction de la catégorisation finale

Variable	SCA N(%) N=185	Pas de SCA N(%) N=492	P
Patients			
Age** (années)	67,3±15,3	53,7±15,5	<0,001
Homme	125(67,6%)	329(66,9%)	0,86
Prise en charge préhospitalière	80(33,5)		
Facteurs de risque			
Diabète	39(21,1%)	46(9,4%)	<0,001
Hypercholestérolémie	106(57,3%)	163(33,2%)	<0,001
Tabagisme	36(19,6%)	160(32,7%)	<0,01
Tabagisme sevré	71(38,6%)	132(27,0%)	<0,01
Hypertension	121(65,8%)	164(33,4%)	<0,001
Antécédents familiaux	63(34,2%)	147(30,1%)	0,29
Antécédents Coronariens	103(55,7%)	103(20,9%)	<0,001
IMC**(Kg/m ²)	26,3 ±4,6	26,0±4,9	0,48
Délais (minutes) du début de la douleur			
Délais à l'inclusion * (minutes)	150(90-230)	132(84-240)	0,61
Délais de prélèvement * (minutes)	176(104-260)	170(104-270)	0,89
Durée totale de la douleur* (minutes)	90(45-180)	79,5(30-180)	0,43
Présentation à l'admission			
Douleur persistante	79(47,3%)	207(47,5%)	0,97
Anomalies ECG	64(34,6%)	47(9,6%)	<0,001
Élévation de la troponine	55(28,9%)	8(1,63%)	<0,001
Tests diagnostiques			
Epreuve d'effort	8	54	
Echographie de stress	0	1	
Scintigraphie	8	23	
Coronarographie	123	55	
Marqueurs			
IMA**(U/ml)	90,6 ± 11,0	88,7±10,8	0,04
IMA positif	128(69,2%)	315(64,0%)	0,208
h-FABP positive	25 (13,5%)	16 (3,25%)	<0,001

*Médiane 25^{ème}-75^{ème} percentile (IQ) IMC : Indice de Masse Corporelle

** Moyenne ± déviation standard

La troponinémie pour les patients avec un diagnostic d'IDM non ST+ était mesurée à 0,16 µg/l (interquartile [IQ] : 0,1-0,71) à l'admission et à 2,3µg/l (IQ : 0,61-9,34) à la 6^{ème} heure. Dans ce groupe IDM, les patients avec une h-FABP positive ont une valeur de

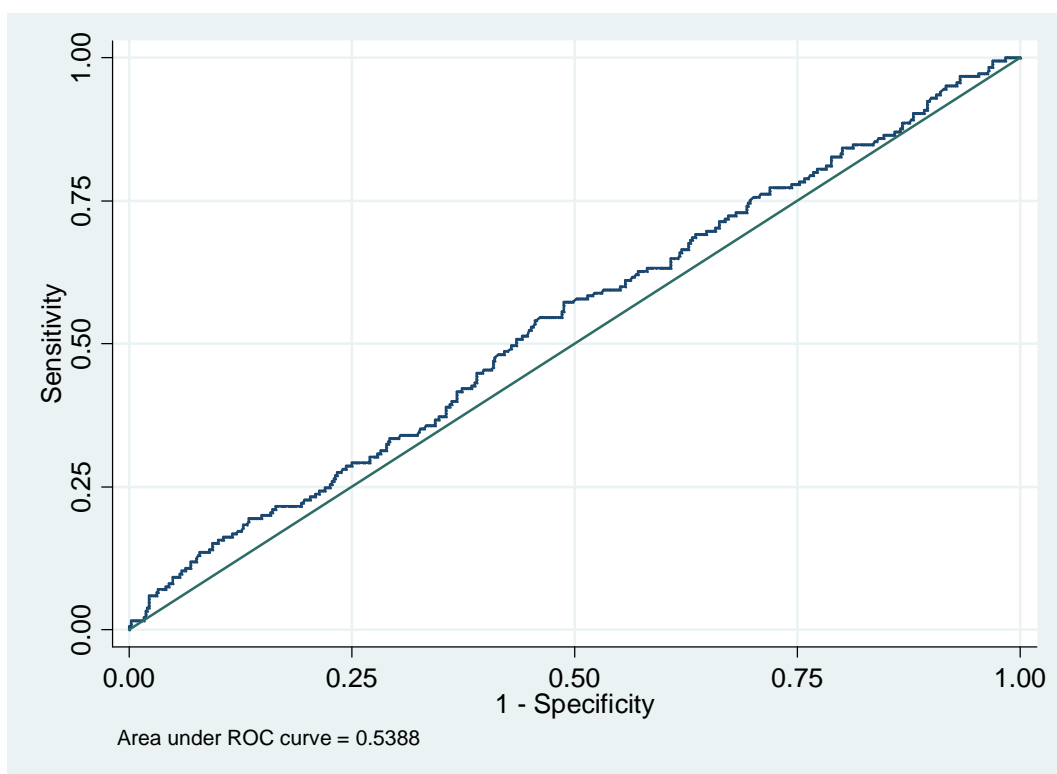
troponine six heures après leur admission (9,81 μ g/l IQ [2,2-21,8) supérieure à celle des patients avec une h-FABP négative (1,62 μ g/l IQ [0,4-6,0] ($p < 0,05$).

1.2.3. Performances des marqueurs

1.2.3.1. Performances de l'IMA

La courbe ROC de l'IMA pour le diagnostic de SCA non ST+ est présentée Figure 16. L'aire sous la courbe est de 0,54 (IC95% 0,49-0,59).

Figure 16 : Courbes ROC de l'IMA pour le diagnostic de SCA



Les performances de l'IMA pour le diagnostic de SCA non ST+ sont présentées Tableau 6

Tableau 6 : Performances de l'IMA pour le diagnostic de SCA non ST+

	IMA % (IC 95%)
Population totale (N=677)	
Performance pour le diagnostic de SCA non ST+	
Sensibilité	69,2 (65,7-72,7)
Spécificité	35,98 (32,4-39,6)
RV ⁺	1,08
RV ⁻	0,85
VPP	28,9 (25,5-32,3)
VPN	75,6 (72,4-78,9)

1.2.3.2. Performances de l'h-FABP qualitative

Lors de la réalisation des analyses de l'h-FABP qualitative, les résultats n'ont pas été dichotomiques mais exprimés selon trois modalités. En effet, un certain nombre de dosages se sont avérés classés comme « douteux » lors de la lecture par les biologistes, c'est-à-dire que la lecture colorimétrique n'était pas franchement positive. Les modifications de performances de l'h-FABP pour le diagnostic de SCA non ST+ suivant la classification des dosages douteux comme positifs, négatifs ou exclus sont présentées Tableau 7.

Tableau 7 : Performances de l'h-FABP en fonction de la classification des « douteux »

	Sensibilité	Spécificité	RV+	RV-	VPP	VPN
HFABP+ (douteux = positif)	21,1	90,85	2,3	0,86	46,4	75,4
HFABP+(douteux=négatif)	13,5	96,75	4,15	0,89	60,98	74,8
HFABP+(douteux= exclus)	14,6	96,54	4,23	0,88	60,98	75,38

Il a été choisi, avec les biologistes, de classer les patients douteux comme négatifs car la réaction colorimétrique sur l'appareil de mesure a été jugée insuffisante par les biologistes par rapport aux recommandations du fournisseur.

Les performances de l'h-FABP ont été calculées pour diagnostic de SCA non ST+ en fonction du délai entre le début de la douleur et la prise en charge (plus de 3 heures et moins de 3 heures) et pour le diagnostic d'IDM non ST+.Elles sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Performances de l'h-FABP en fonction du diagnostic final et du délai du début de la douleur

	h-FABP% (IC95%)
Population totale (N=677)	
Performances pour le diagnostic de SCA non ST+	
Sensibilité	13,5 (10,9-16,1)
Spécificité	96,8 (95,4-98,1)
RV⁺	4,15
RV⁻	0,89
VPP	61,0 (57,3-64,7)
VPN	74,8 (71,6-78,1)
Population totale (N=677)	
Performances pour le diagnostic d'IDM	
Sensibilité	21,2 (18,1-24,3)
Spécificité	96,5 (95,2-97,9)
RV⁺	6,1
RV⁻	0,8
VPP	51,2 (47,5-55,0)
VPN	87,7 (85,3-90,2)
Population avec une douleur thoracique < 3h (N=377)	
Performances pour le diagnostic de SCA nonST+	
Sensibilité	8,7 (5,8-11,5)
Spécificité	96,3 (94,4-98,2)
RV⁺	2,36
RV⁻	0,95
VPP	47,4 (42,3-52,4)
VPN	73,5 (69,0-77,9)
Population avec une douleur thoracique > 3h (N=300)	
Performances pour le diagnostic de SCA nonST+	
Sensibilité	19,8(15,3-24,3)
Spécificité	97,3(95,4-99,1)
RV⁺	7,2
RV⁻	0,82
VPP	72,7(67,7-77,8)
VPN	76,6(71,8-81,4)

1.2.4. Apport additionnel de l'h-FABP à la prise en charge habituelle

Nous avons évalué si l'h-FABP apportait une information supplémentaire par rapport à la prise en charge classique utilisant les outils habituellement utilisés en médecine d'urgence (âge, sexe, facteurs de risque, antécédents cardiovasculaires, douleur thoracique persistante à l'arrivée, anomalies ECG et résultat du premier dosage de la troponine) pour le diagnostic de SCA non ST+ puis pour le diagnostic d'IDM non ST+. Les modèles réalisés de la prise en charge habituelle, sans et avec l'h-FABP, sont présentés Tableau 9 pour le diagnostic de SCA non ST+ et Tableau 10 pour le diagnostic d'IDM non ST.

Les courbes ROC des différents modèles ont été construites et présentées Figure 17 et 18 respectivement pour le diagnostic de SCA non ST+ et d'IDM non ST+. Pour chaque figure, est rapportée la courbe ROC du modèle sans h-FABP puis avec h-FABP.

Tableau 9 : Modèles de la prise en charge habituelle des douleurs thoraciques en urgences pour le diagnostic de SCA non ST+.

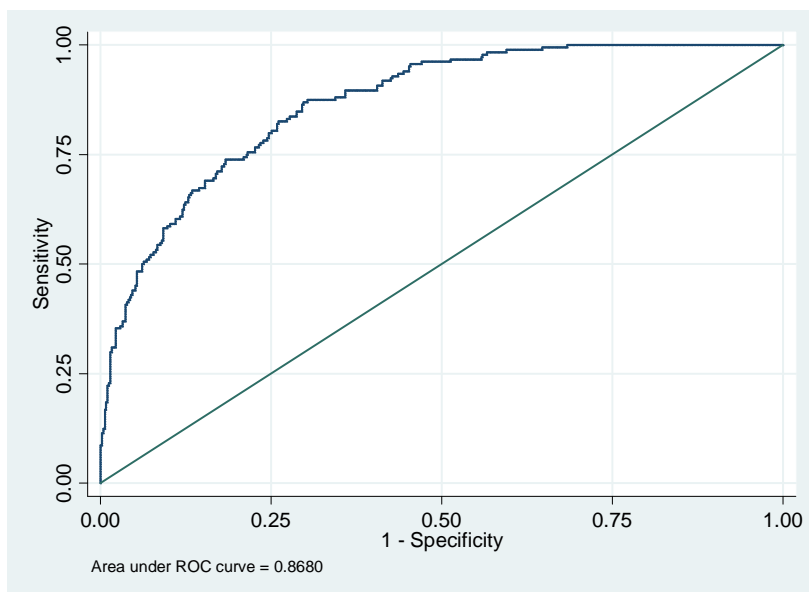
Variable	Modèle 1 sans h-FABP OR (IC95%)	Modèle2 avec h-FABP OR (IC95%)
Age	1,05 (1,03-1,06)	1,04 (1,03-1,07)
Femme	1	1
Homme	1,15 (0,69-1,94)	1,17 (0,69-1,98)
Facteurs de risque connus		
<i>Pas d'antécédent coronarien</i>	1	1
Antécédents coronariens	2,7 (1,62-4,34)	2,72 (1,66-4,47)
<i>Pas d'hypertension</i>	1	1
Hypertension	1,53 (0,91-2,56)	1,15 (0,90-2,53)
Hypertension statut indéterminé (n=2)	2,92 (0,11-74,8)	3,00 (0,12-76,9)
<i>Tabagisme</i>		
Pas d'ATCD de tabagisme	1	1
Tabagisme actif	1,43 (0,74-2,76)	1,45 (0,75-2,80)
Tabagisme sévère	1,60 (0,92-2,79)	1,61 (0,92-2,82)
Tabagisme indéterminé (n=3)	0,72 (0,032-16,02)	0,75 (0,03-16,76)
<i>Pas d'hypercholestérolémie</i>		
Hypercholestérolémie	1,57 (1,00-2,48)	1,55 (0,98-2,44)
<i>Pas de diabète</i>		
Diabète	1,20 (0,65-2,20)	1,21 (0,65-2,22)
<i>Pas Atcd familial</i>		
Atcds familiaux	1,40 (0,86-2,28)	1,39 (0,85-2,26)
Atcds familiaux statut indéterminé (n=52)	0,60 (0,27-1,32)	0,59 (0,27-1,30)
Présentation à l'admission		
Pas de DT persistante	1	1
DT persistante	0,93 (0,59-1,48)	0,95 (0,60-1,50)
DT statut indéterminé (n=74)	0,66 (0,32-1,39)	0,67 (0,32-1,40)
<i>Pas d'anomalie ECG</i>		
Anomalies ECG	2,16 (1,26-3,72)	2,23 (1,29-3,82)
<i>Troponine négative</i>		
Troponine positive	25,63 (10,92-60,14)	22,18 (9,27-53,11)
H-FABP négative		1
H-FABP positive		2,33 (0,91-5,96)

Modèle 1 : test d'Hosmer-Lemeshow p=0,9642

Modèle 2 test d'Hosmer-Lemeshow p=0,989

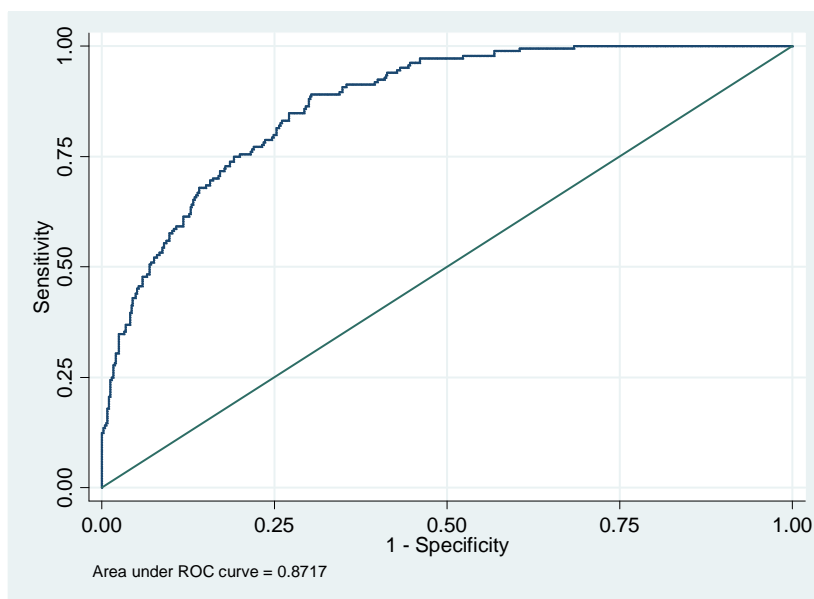
Figure 17 : Construction des courbes ROC des modèles 1 et 2 pour le diagnostic de SCA

Modèle 1



Aire sous la courbe : 0,87 (IC 95% 0,84 -0,90)

Modèle 2 :



Aire sous la courbe : 0,87 (IC95% 0,84-0,90)

Il n'y a pas de différence d'aire sous la courbe entre les 2 modèles ($p=0,21$).

Tableau 10 : Modèles de la prise en charge habituelle des douleurs thoraciques en urgences pour le diagnostic d'IDM non ST+

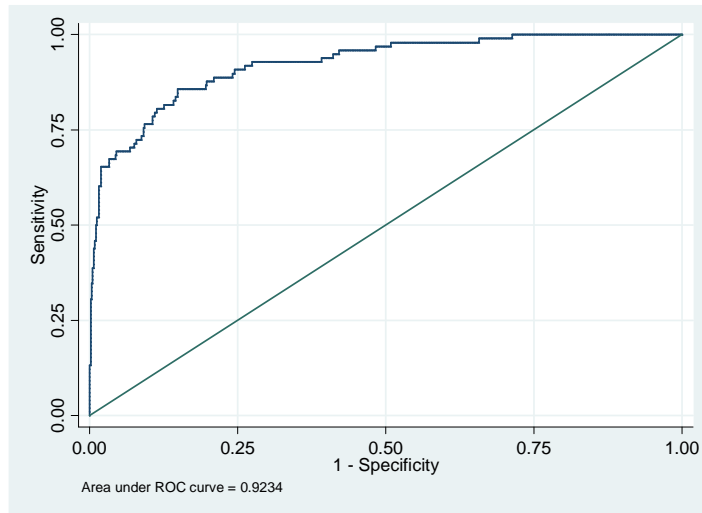
Variable	Modèle 3 sans h-FABP OR (IC 95%)	Modèle 4 avec h-FABP OR (IC 95%)
Age	1,06 (1,0-1,1)	1,06 (1,0-1,1)
Femme	1	1
Homme	1,5 (0,7-3,3)	1,6 (0,7-3,4)
Facteurs de risque connus		
Pas d'antécédent coronarien	1	1
Antécédents coronariens	0,9 (0,4-1,9)	0,9 (0,4-2,0)
Pas d'hypertension	1	1
Hypertension	2,2 (0,4—1,9)	0,8 (0,4-1,8)
Hypertension statut indéterminé (n=2)	2,92 (0,11-74,8)	3,00 (0,12-76,9)
Tabagisme		
Pas d'ATCD de tabagisme	1	1
Tabagisme actif	1,8 (0,7-5,3)	1,8 (0,6-5,2)
Tabagisme sevré	2,2 (0,9—4,9)	2,3 (1,0-5,1)
Tabagisme indéterminé (n=3)		
Pas d'hypercholestérolémie		
Hypercholestérolémie	1,4 (0,7—2,8)	1,4 (0,7-2,7)
Pas de diabète		
Diabète	2,0 (0,9-4,6)	2,0 (0,9-4,7)
Pas Atcds familial		
Atcds familiaux	0,8 (0,4-1,7)	0,8 (0,4-1,7)
Atcds familiaux statut indéterminé (n=52)	0,5 (0,4-1,9)	0,5 (0,1-1,7)
Présentation à l'admission		
Pas de DT persistante	1	1
DT persistante	1,5 (0,8-2,9)	1,5 (0,8-2,9)
DT statut indéterminé (n=74)	0,1 (0,0-0,6)	0,1 (0,01-0,5)
Pas d'anomalie ECG		
Anomalies ECG	4,7 (2,4-9,3)	5,1(2 ,5-6,2)
Troponine négative		
Troponine positive	92,3 (35,9-237,3)	76,8 (20,2-202,2)
H-FABP négative		1
H-FABP positive		3,95 (1,22-12,8)

Calibration du modèle 3 (test d'Hosmer-Lemeshow) p=0.99

Calibration du modèle 4 (test d'Hosmer-lemeshow) p=0.99

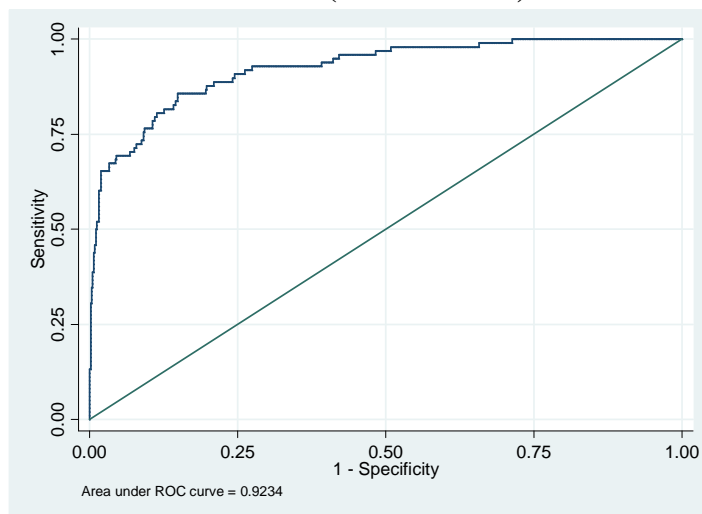
Figure 18 : Construction des courbes ROC des modèles 3 et 4 pour le diagnostic d'IDM non ST+

Modèle 3 (sans h-FABP)



Aire sous la courbe : 0,92 (IC95% 0,89-0,95)

Modèle 4 (avec h-FABP)



Aire sous la courbe : 0,92 (IC95% 0,90-0,96)

Il n'y a pas de différence d'aire sous la courbe entre les 2 modèles ($p=0,3$)

1.3. Discussion

1.3.1. Résumé des résultats

Nous avons montré que l'h-FABP et l'IMA n'améliorent pas le diagnostic de SCA pour les patients pris en charge pour une douleur thoracique en urgence.

L'IMA, pour la valeur seuil de 85 UI/ml, n'est pas associée au diagnostic de SCA.

La courbe ROC est proche de la bissectrice montrant une incapacité du marqueur à discriminer les patients malades et non malades.

Concernant l'h-FABP, l'h-FABP positive est associée au diagnostic de SCA mais avec des performances intrinsèques beaucoup moins élevées que dans les autres études (45, 46). La spécificité est élevée, mais la sensibilité est très faible pour le diagnostic de SCA mais aussi d'IDM.

L'h-FABP n'apporte pas d'information supplémentaire au modèle de prise en charge habituelle d'une douleur thoracique pour le diagnostic de SCA, mais il apporte une information supplémentaire au modèle pour le diagnostic d'IDM non ST+. Toutefois, en construisant les courbes ROC des modèles pour le diagnostic d'IDM non ST+ et en comparant les aires sous la courbe, on voit que l'h-FABP modifie très peu la capacité du modèle à catégoriser les patients

1.3.2. Ecarts par rapport au protocole initial et limites de l'étude

Nous avons dû faire des adaptations du protocole initial et nous avons répertorié les limites de notre étude.

Monocentrique/multicentrique

L'étude n'a pas pu être multicentrique pour des raisons d'instabilité biologique de l'IMA. Il avait été constaté par les biologistes, pendant la phase test du marqueur, une réelle instabilité du marqueur qui devenait positif spontanément dès la 3^{ème} heure après le prélèvement ou après une congélation à -20°C. C'est pourquoi nous avons choisi de réaliser ce test après congélation à -80°C et d'avoir un délai prélèvement-congélation inférieur à 3h. Aucune étude ne rapportait cette instabilité.

Cette congélation à -80°C seulement réalisable au CHU imposait un transport coûteux des tubes vers le CHU et le rapport nombre d'inclusion/coût du transport n'a pas permis la participation du centre hospitalier du Val d'Ariège.

Grâce à cette congélation à -80°C et au délai d'acheminement des tubes au laboratoire, nous avons pu certifier que le taux élevé de faux positifs dans notre étude n'était pas dû à une erreur de technique du test.

Préhospitalier/Urgences intra hospitalières

Un des objectifs secondaires était d'étudier les performances de l'h-FABP en fonction de la prise en charge initiale préhospitalière et intra hospitalière car l'avantage de ce test est de se faire au lit du patient. Il a été décidé de ne pas faire d'analyse en fonction de la prise en charge initiale car la répartition des inclusions ne correspondait pas à la réalité de prise en charge. En effet, 35% seulement des inclusions ont été faites en pré hospitalier alors que 68% des patients ont été pris en charge initialement en pré hospitalier. L'ensemble des inclusions (pré ou intra hospitalière) a été englobé dans l'article sous le terme « emergency department ». Cela n'a pas eu de conséquence sur les résultats des marqueurs car tous les patients étaient prélevés lors de la prise en charge et orientés vers les urgences s'ils étaient pris en charge en pré hospitalier.

Analyse combinée des marqueurs

L'absence d'association entre l'IMA pour le seuil retenu >85 U/ml et le diagnostic de SCA n'a pas permis de réaliser une analyse combinée des 2 tests. L'IMA pour un seuil >85 U/ml n'est pas associé au diagnostic de SCA

Les performances de chaque test (sensibilité, spécificité, RV) ont donc été étudiées séparément.

Catégorisation des patients

La classification des patients par les experts n'est pas excellente au regard du coefficient kappa. Le diagnostic de SCA non ST+ associe des IDM non ST+ et des angors instables (SCA non ST+ troponine négative). Le diagnostic d'angor instable aux urgences repose sur un faisceau de présomption et tous les patients n'ont pas eu d'épreuves d'effort, de scintigraphies ou de coronarographies après leur sortie des urgences qui auraient permis d'augmenter la certitude diagnostique. Il n'est pas exclu que des erreurs de classification aient été réalisées par les experts. Cette erreur de classification modifierait les performances des tests. Toutefois, au regard des patients avec une troponine positive et pour lesquels le diagnostic de SCA est certain, les performances de l'h-FABP sont peu améliorées et la conclusion de l'étude reste la même.

H-FABP qualitative

Nous avons utilisé le Cardiodetect[®] et non un test quantitatif pour le dosage de l'h-FABP. Il serait intéressant de savoir si ces performances sont dues à la technique du test et si elles sont les mêmes avec un dosage quantitatif.

1.3.3. Discussion

Nous avons montré que les performances de l'IMA et de l'h-FABP étaient insuffisantes pour améliorer la démarche diagnostique de SCA en urgence. Les différents éléments de la discussion sont développés dans l'article rapportant les résultats de l'étude (7).

En synthèse :

La majorité des patients avait une valeur de l'IMA supérieure à la valeur seuil et cela a également été retrouvé dans d'autres études (20, 24, 100). Une étude récente a également montré le caractère peu discriminant du test en rapportant une courbe ROC similaire aussi peu discriminante que la nôtre (101).

La plupart des études rapportées dans la littérature a montré que l'h-FABP et l'IMA avaient des performances meilleures que dans notre étude et concluait sur l'utilité de ces marqueurs pour le diagnostic de SCA. Nos résultats sont donc discordants avec les études antérieures (24, 45, 52, 100, 102).

Les résultats médiocres de ces deux tests, dans notre étude peuvent s'expliquer par la différence de population que nous avons incluse dans notre étude :

- La plupart des études en faveur de l'IMA était des études sur des populations très sélectionnées avec peu de comorbidités et une prévalence élevée de SCA (20, 24, 103, 104).
- La plupart également des études sur l'h-FABP quantitative et qualitative a été réalisée dans des populations avec une forte prévalence de SCA et les résultats des valeurs prédictives ne sont pas extrapolables aux populations des urgences (52, 54). Dans des études avec une prévalence proche de notre étude, on retrouve des résultats similaires (105).
- Les SCA inclus dans notre étude n'avaient pas d'atteinte myocardique importante. Nous avons, en effet, exclus les SCA ST+ et, parmi les patients avec un diagnostic

d'infarctus, les valeurs de troponine à la 6^{èmes} heures sont faibles, témoignant de lésions peu étendues. Nous avons également inclus, parmi les patients malades, les patients avec un angor instable alors que l'h-FABP est un marqueur de nécrose. Or, des études ont montré que l'h-FABP dépend de la taille de l'infarctus (106). Les performances de l'h-FABP sont, de ce fait, plus faibles.

Nous avons, dans un second temps, cherché à savoir si l'h-FABP avait une valeur ajoutée à la démarche diagnostique classique utilisée par les médecins urgentistes. Nous avons choisi de faire un modèle incluant l'ensemble des variables habituellement utilisées par les médecins urgentistes, même si leur association avec le diagnostic de SCA était non significative, et nous les avons donc forcées dans le modèle (99). L'h-FABP apportait une information supplémentaire dans le modèle diagnostique d'IDM non ST+, mais ne modifiait pas la capacité du modèle à classer les patients. Ceci illustre bien ce que Pepe et coll. ont montré, et seuls des niveaux d'association élevés entre les marqueurs et le diagnostic permettent à ceux là d'avoir une valeur ajoutée significative (90).

2. Évaluation des performances de l'h-FABP quantitative comparée à l'h-FABP qualitative

Les résultats de l'étude précédente sont en discordance avec la littérature en particulier pour l'h-FABP. Nous avons voulu savoir si les mauvaises performances étaient liées au test lui-même et si le dosage quantitatif avait de meilleures performances que l'h-FABP qualitative.

2.1. Méthode

2.1.1. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est d'évaluer les performances de l'h-FABP quantitative pour le diagnostic du SCA non ST+ et d'IDM non ST+

Objectif secondaire : comparer les résultats de l'h-FABP qualitative aux résultats de l'h-FABP quantitative.

2.1.2. Mesure de l'h-FABP quantitative

La mesure de l'h-FABP a été réalisée à partir des échantillons qui avaient été congelés dans la sérothèque en utilisant une méthode ELISA.

2.1.3. Analyse statistique

Les moyennes ont été rapportées \pm écarts type (ET) et les médianes avec les 25^{èmes} et 75^{èmes} percentiles (IQ). Les moyennes ont été comparées avec un test de Student pour les variables quantitatives normalement distribuées ou avec un test de Mann-Whitney. Les pourcentages ont été comparés en utilisant un test du Chi2 ou de Fisher.

Les valeurs seuil de l'h-FABP quantitative, donnant la valeur informative maximale du test, ont été recherchées respectivement pour le diagnostic de SCA non ST+ et de l'IDM non ST+. Ces valeurs seuil ont été recherchées par construction d'une courbe ROC et le calcul de l'indice de Youden (Sensibilité+Spécificité -1) pour chaque valeur seuil. Les performances du marqueur pour ces seuils ont été calculées pour le diagnostic de SCA non ST+ d'une part, et d'autre part pour le diagnostic d'IDM non ST+.

Les performances de l'h-FABP quantitative ont été calculées pour un seuil à 7ng/ml pour le diagnostic de SCA non ST+ d'une part et d'autre part pour le diagnostic d'IDM non ST+. Ce seuil de l'h-FABP qualitative a été défini par le fournisseur comme ayant le meilleur rapport sensibilité/spécificité.

En synthèse, nous avons recherché, dans un premier temps, s'il existait une association entre l'h-FABP quantitative et le diagnostic de SCA non ST+ et d'IDM. Puis, nous avons défini des valeurs seuil de l'h-FABP quantitative donnant une information maximale grâce à l'indice de Youden pour ces 2 évènements, et calculé les performances de l'h-FABP quantitative pour chaque valeur seuil. Nous avons recherché si l'h-FABP quantitative pour ces seuils apportait une information supplémentaire dans la prise en charge des SCA non ST+ en l'introduisant dans les modèles de prises en charge habituelles pour le diagnostic de SCA non ST+ (modèle 1) d'une part, et d'IDM non ST+ (modèle 3) d'autre part, étudiés dans le chapitre précédent

Nous avons ensuite étudié les performances de l'h-FABP quantitative pour la même valeur seuil que l'h-FABP qualitative (valeur seuil de 7ng/ml) pour le diagnostic d'IDM et de SCA afin d'étudier si nous retrouvions les mêmes performances du marqueur mesuré par une technique qualitative ou quantitative. Nous avons étudié le degré de concordance entre ces deux marqueurs par la mesure du coefficient kappa pour la valeur seuil de 7 ng/ml.

2.2. Résultats

2.2.1. Valeurs de l'h-FABP pour le diagnostic de SCA et d'IDM

Les patients avec un diagnostic de SCA non ST+ ou d'IDM non ST+ ont une valeur moyenne de l'h-FABP supérieure à ceux n'ayant pas la maladie (Tableau 11).

Tableau 11 : Valeurs médianes (intervalles interquartiles) et moyennes de l'h-FABP pour le diagnostic de SCA versus pas de SCA et IDM versus pas d'IDM

	Hfabp (ng/ml) médiane(IQ)	Hfabp (ng/ml) moyenne (\pm ET)	Mann-Whitney
Ensemble des patients	0,72 (0,29-1,69)	2,26 \pm 5,9	
SCA	1,36 (0,59-3,55)	4,8 \pm 10, 3	P<0,01
Pas de SCA	0,58 (0,24-1,34)	1,29 \pm 2,3	
IDM	2,25 (0,74-7,36)	7,2 \pm 13,1	P<0,01
Pas d'IDM	0,63 (0,25-1,41)	1,4 \pm 2,7	

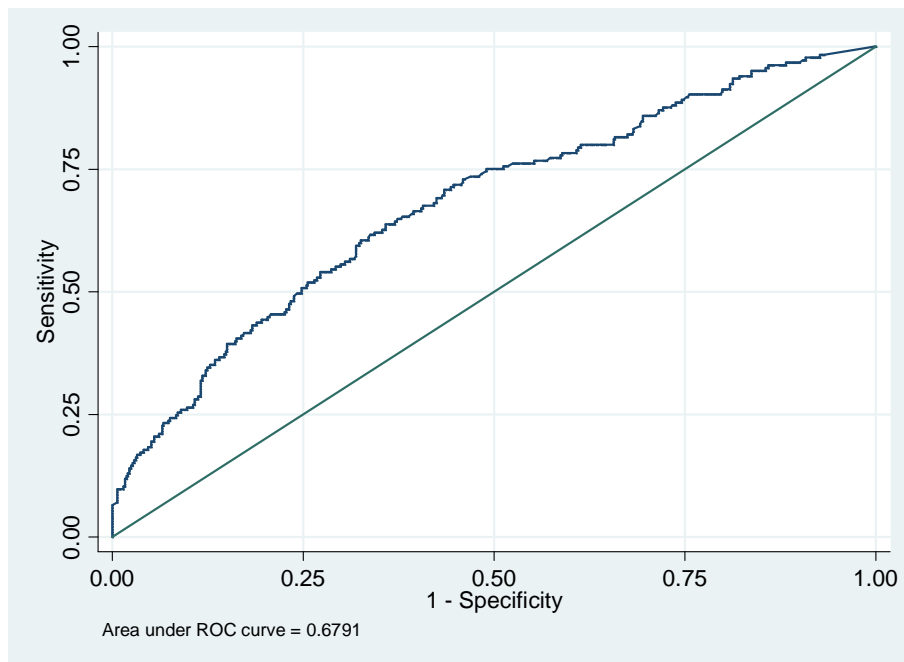
2.2.2. Valeurs seuil et performances de l'h-FABP quantitative pour le diagnostic de SCA et d'IDM

Nous avons donc recherché les valeurs seuil pour des diagnostics de SCA et d'IDM et recherché si l'h-FABP quantitative, pour ces seuils, apportait une information supplémentaire aux modèles de prise en charge des patients développés dans le chapitre précédent.

2.2.2.1. Diagnostic de SCA non ST+

La courbe ROC de l'h-FABP pour le diagnostic de SCA non ST+ est rapportée Figure 19 et les performances ont été calculées pour la valeur seuil calculée par l'indice de Youden (Tableau 12).

Figure 19 : Performances de l'h-FABP pour le diagnostic de SCA (courbe ROC)



L'aire sous la courbe est de 0,68 (IC95% 0,63-0,73) et la valeur seuil retenue pour le diagnostic de SCA est à 0,97ng/ml (indice de Youden).

Tableau 12 Performances de l'h-FABP pour la valeur seuil de 0,97 ng/ml

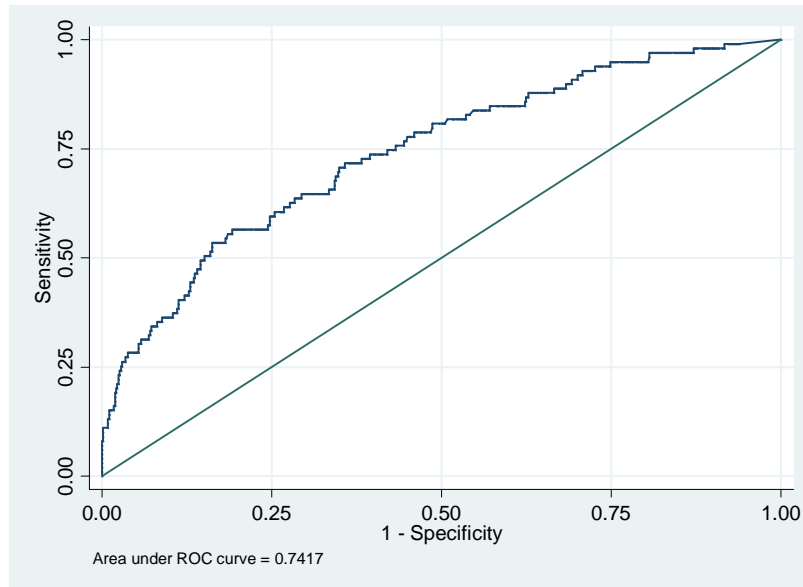
	% (95% CI)
Sensibilité	60,00 (56,31-63,69)
Spécificité	67,48 (63,95-71,01)
RV ⁺	1,85
RV ⁻	0,59
VPP	40,96 (37,26-44,66)
VPN	81,77 (78,87-84,68)

Ajoutée au modèle de prise en charge habituelle pour le diagnostic de SCA non ST+ (modèle 1), l'h-FABP quantitative, pour cette valeur seuil, n'apporte pas d'information supplémentaire (OR : 1,3 ; IC95% : 0,8-2,2)

2.2.2.2. Diagnostic d'IDM non ST+

La courbe ROC de l'h-FABP, pour le diagnostic de SCA non ST+, est rapportée Figure 20 et les performances ont été calculées pour la valeur seuil calculée par l'indice de Youden (Tableau 13).

Figure 20 : Performances de l'h-FABP pour le diagnostic d'IDM (courbe ROC)



L'aire sous la courbe est de 0,74 (IC95% 0,69-0,80) et la valeur seuil pour le diagnostic d'IDM est à 1,71 ng/ml (indice de Youden).

Tableau 13 : Performances pour le diagnostic d'IDM pour une valeur seuil de 1,71 ng/ml

	% (95% CI)	
Sensibilité	42,16%	(38,45-45,88)
Spécificité	81,74%	(78,84-84,65)
RV ⁺	2,21	
RV ⁻	0,71	
VPP	46,43%	(42,67-50,18)
VPN	79,02%	(75,95-82,08)

Ajoutée au modèle de prise en charge habituelle pour le diagnostic d'IDM non ST+ (modèle 3), l'h-FABP quantitative, pour cette valeur seuil, n'apporte pas d'information supplémentaire (OR : 1,8 ; IC95% : 0,96-3,5).

2.2.3. Performances de l'h-FABP quantitative avec le même seuil que l'h-FABP qualitative pour le diagnostic de SCA

Nous avons évalué les performances de l'h-FABP quantitative pour le diagnostic de SCA non ST+ et d'IDM non ST+, pour la valeur seuil utilisée pour l'h-FABP qualitative, c'est-à-dire 7 ng/ml définie par le fournisseur du test, puis nous avons comparé les performances des 2 tests.

2.2.3.1. Performances de l'h-FABP quantitative (seuil 7ng/ml)

Nous avons décrit la répartition des patients avec une h-FABP quantitative inférieure ou supérieure à 7ng/ml en fonction du diagnostic final SCA non ST+ ou IDM dans le Tableau 14, puis calculé les performances du test pour ce seuil (Tableau 15).

Tableau 14 : Distribution des patients en fonction du seuil de 7ng/ml et du diagnostic final

	Hfabp>7ng/ml N(%)	Hfabp<7ng/ml N(%)	Chi 2
Tout patient	43(6,35)	634(93,7)	
SCA	29 (24,6)	156 (67,4)	P<0,01
Pas de SCA	14(32,6)	478(75,4)	
IDM	26(26,3)	73(73,7)	P<0,01
Pas d'IDM	17(2,9)	561(97,1)	

Une h-FABP positive à une valeur seuil de 7ng/ml est associée au diagnostic de SCA et d'IDM.

Tableau 15 : Performances de l'h-FABP pour une valeur seuil identique à celle de l'h-FABP qualitative (7ng/ml)

	SCA	IDM
Sensibilité	15,7 (12,9-18,4)	26,3 (22,9-29,6)
Spécificité	97,2 (95,9-98,4)	97,1 (95,8-98,3)
RV ⁺	5,5	8,9
RV ⁻	0,87	0,76
VPP	67,4 (63,9-71,0)	60,5 (56,8-64,2)
VPN	75,4 (72,2-78,6)	88,5 (86,1-90,9)

Ajoutée au modèle de prise en charge habituelle, l'h-FABP quantitative, pour cette valeur seuil, n'apporte pas d'information supplémentaire pour le diagnostic de SCA (OR : 0,92 ; IC95% : 0,3-2,7) et d'IDM (OR : 0,89 ; IC95% : 0,2-3,6)

Les performances de l'h-FABP quantitative sont proches de celles retrouvées pour l'h-FABP qualitative pour les sensibilités et spécificités (Tableau 8).

2.2.3.2. Concordance des résultats de l'h-FABP qualitative et quantitative.

Nous avons comparé les valeurs de l'h-FABP quantitative selon que l'h-FABP qualitative était positive ou négative (Tableau 16). Nous avons également rapporté la distribution des patients suivant le caractère positif ou négatif de chacun des marqueurs, en utilisant la même valeur seuil de 7 ng/ml définie par le fournisseur (Tableau 17).

Tableau 16 : Valeurs médianes (IQ) et moyennes (\pm ET) de l'h-FABP quantitative en fonction des résultats de l'h-FABP qualitative

	h-FABP quanti Médiane (IQ)	hFABP quanti Moyenne (\pm ET)	Chi2
h-FABP qualitative négative	0,67 (0,28-1,51)	1,65 \pm 4,3	P<0,01
h-FABP qualitative positive	5,37 (1,59-19,47)	11,8 \pm 14	

	h-FABP quanti médiane (IQ)	hFABP quanti Moyenne (\pm ET)	
h-FABP qualitative négative	0,61 (0,26-1,36)	1,52 \pm 4,4	P<0,01
h-FABP qualitative positive	5,37 (1,59-19,47)	11,8 \pm 14,3	
h-FABP qualitative douteux	2,72 (1,04-4,89)	3,3 \pm 2,9	

Les valeurs de l'h-FABP quantitative sont supérieures chez les patients avec une h-FABP qualitative positive.

Tableau 17 : Comparaison de la distribution des patients en fonction de la positivité ou non des 2 marqueurs

	h-FABP<7ng/ml N(%)	h-FABP>7ng/ml N(%)	Total
h-FABP qualitative négative	611(96.1)	25(3.9)	633
h-FABP qualitative positive	23(56.1)	18(43.9)	41
Total	634	43	677

A partir des résultats du tableau 17, nous avons testé le degré de concordance entre les deux tests en utilisant le coefficient kappa.

On retrouve un accord pour 92% des tests mais avec un coefficient kappa seulement de 0,4, ce qui correspond à une concordance médiocre.

La majorité des deux tests est négative. Parmi les tests positifs (H-FABP quantitative ou qualitative), on constate une discordance importante entre les résultats des 2 tests expliquant le mauvais résultat du coefficient kappa.

2.3. Discussion

L'utilisation de l'h-FABP quantitative n'améliore pas le diagnostic de SCA et d'IDM non ST+ aux urgences.

Outre les arguments (population et gravité de la maladie) que nous avons développés pour expliquer les divergences de résultats entre notre première étude et les études antérieures, nous pouvions faire l'hypothèse que les valeurs seuil de l'h-FABP qualitative (7ng/ml) étaient trop élevées, expliquant une sensibilité plus basse du test que dans d'autres études.

Des seuils un peu plus bas que 7ng/ml, entre 5 et 6,2ng/ml, ont été utilisés dans les études évaluant les performances de l'h-FABP quantitative (46, 107-109). Ces études retrouvent des sensibilités de 72% à 93% (46, 108, 109).

Les valeurs seuil que nous avons définies comme celles ayant le meilleur indice de Youden, sont très inférieures à la valeur seuil utilisée pour l'h-FABP qualitative (7 ng/ml) définie par le fournisseur sur la meilleur couple sensibilité/ spécificité. Pour ces valeurs seuils, les sensibilités sont plus élevées que celles de l'h-FABP qualitative (42% pour le diagnostic d'IDM et 60% pour le diagnostic de SCA) mais elles ne sont pas aussi élevées que dans les autres études.

Ainsi, la valeur du seuil n'explique pas la discordance de nos résultats pour l'h-FABP qualitative avec les études antérieures.

Une autre hypothèse pouvait être que les performances médiocres de l'h-FABP qualitative étaient dues à la technique du test, et qu'une technique quantitative apporterait de meilleurs résultats.

En utilisant une valeur seuil de 7ng/ml (seuil de l'h-FABP qualitative), les performances des tests sont sensiblement identiques à celles de l'h-FABP qualitative dans notre étude et l'utilisation de l'h-FABP quantitative n'améliore pas la catégorisation des patients (7).

Les performances des deux tests paraissent donc, dans une première approche, relativement proches, mais nous avons montré une discordance importante entre les résultats du l'h-FABP qualitative et de l'h-FABP quantitative. Les tests positifs avec l'h-FABP qualitative n'étaient pas ceux qui étaient positifs avec l'h-FABP quantitative. Ceci implique un manque de fiabilité du dosage de l'h-FABP.

Il est possible que ce manque de fiabilité soit dû à notre population qui diffère de celle des études antérieures et que les dommages myocardiques plus faibles dans notre étude ne permettent pas un dosage fiable. En 1994, Glatz avait montré que l'h-FABP était un marqueur de la taille de l'infarctus (106). D'autres études ont montré également que, pour l'ischémie myocardique sans nécrose, les performances de l'h-FABP sont bien inférieures à celles retrouvées dans la nécrose myocardique (54, 109).

3. Utilité de l'hyperglycémie pour le diagnostic de SCA

Nous avons vu que le diagnostic de SCA non ST+ n'est pas facile en médecine d'urgences.

Les deux marqueurs, que nous avons étudiés précédemment, n'ont pas montré des performances suffisantes pour être utilisés en pratique courante en urgence.

Au-delà des marqueurs, l'anamnèse, les facteurs de risque, la clinique et l'ECG sont classiquement utilisés par les cliniciens pour catégoriser les patients (41). Ils ont toutefois un intérêt limité dans cette catégorisation. Ainsi, dans une étude évaluant des facteurs de risque pour le diagnostic de SCA, seule l'hypercholestérolémie était associée au diagnostic d'IDM (110). Une autre étude a montré également le faible intérêt des facteurs de risque, particulièrement chez les patients de plus de 40 ans (111). Dans une étude récente, l'intérêt des facteurs de risque et l'impression clinique d'IDM par le médecin urgentiste devant une douleur thoracique ont été évalués. Alors que les facteurs de risque cardio vasculaire ont un faible intérêt, l'impression du clinicien est associée au diagnostic d'IDM (112). La typologie de la douleur, les facteurs de risque, l'ECG sont toutefois autant de moyens facilement utilisables qui peuvent contribuer à augmenter la probabilité de SCA et dont on peut supposer qu'ils concourent à améliorer l'impression clinique du médecin. Celui-ci utilise ces informations cliniques, le plus souvent, de façon intuitive pour augmenter la probabilité clinique d'avoir ou de ne pas avoir la maladie et permettre, ainsi, de décider du choix des examens complémentaires pour conforter cette impression clinique.

D'autres moyens peu onéreux et facilement utilisables en urgence pourraient être étudiés et permettre d'améliorer la pertinence clinique du médecin.

Les patients ont souvent des dosages biologiques systématiques lors de la prise en charge en dehors du dosage de la troponine. La glycémie est l'un d'entre eux et peut être testée au lit du patient par un test de glycémie capillaire au bout du doigt. L'hyperglycémie est un marqueur pronostique connu dans la prise en charge des SCA (69). Une seule étude a montré une association entre la glycémie et le diagnostic de SCA aux urgences (OR 2,3 IC95% 1,5-3,4) et, introduite dans un modèle utilisant les outils habituels diagnostiques de SCA, l'hyperglycémie était un facteur prédictif de SCA (113).

Nous avons voulu confirmer que l'hyperglycémie pouvait être un marqueur utile pour le diagnostic de SCA aux urgences.

3.1. Méthodologie

3.1.1. Objectif de l'étude

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'apport additionnel (incremental usefulness) de l'hyperglycémie pour le diagnostic de SCA non ST+ pour les patients pris en charge en urgence pour une douleur thoracique.

3.1.2. Déroulement de l'étude

Cette étude est une analyse post-hoc de l'étude princeps des marqueurs cardiaques (7). Les patients inclus dans l'étude ont eu un prélèvement sanguin à l'admission aux urgences comprenant, entre autres, le dosage de la glycémie. La valeur seuil d'hyperglycémie retenue a été celle de 7,8 mmol/l, définissant l'intolérance au glucose selon les recommandations internationales (114).

3.1.3. Analyse statistique

Une analyse univariée puis multivariée a été réalisée pour identifier les facteurs associés avec le diagnostic de SCA. Les variables étudiées étaient l'ensemble des données utilisées par le médecin urgentiste dès la prise en charge : âge, sexe, facteurs de risque, antécédents cardiovasculaires, caractère persistant de la douleur et anomalies de la repolarisation sur l'ECG. La glycémie a été utilisée sous forme qualitative ($\pm 7,8$ mmol/l). Les variables, dont le $p < 0,20$ en analyse univariée, ont été incluses dans une régression logistique pas à pas descendante.

Nous avons recherché si le fait d'avoir un antécédent de diabète modifiait la valeur de l'association entre hyperglycémie et SCA. Nous avons donc recherché s'il existait une interaction entre l'hyperglycémie et les antécédents de diabète.

Les performances intrinsèques et extrinsèques de l'hyperglycémie pour le diagnostic de SCA ont été évaluées (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, RV).

Pour évaluer l'apport additionnel de l'hyperglycémie en plus des critères habituellement utilisés, nous avons comparé le modèle incluant toutes les variables utilisées par les médecins urgentistes à l'admission (même si $p > 0,20$) au modèle associant l'hyperglycémie. Les variables « facteurs de risque » et « persistance de la douleur » ont été

exprimées suivant 3 classes : absence, présence et statut indéterminé (valeur manquante) afin d'inclure tous les patients dans les modèles.

Les deux modèles ont été comparés par le test du rapport de vraisemblance et leurs performances ont été calculées.

L'utilité clinique a été réalisée en comparant les courbes ROC des deux modèles selon la méthode décrite par Pepe.(90)

Pour les modèles, le test d'Hosmer-Lemeshow a été utilisé pour tester leurs calibrations.

3.2. Résultats

Parmi les 677 patients inclus dans l'étude princeps, 672 ont été inclus dans cette nouvelle analyse. Pour 5 patients, la mesure de la glycémie à l'admission n'a pas été retrouvée.

3.2.1. Résultats généraux

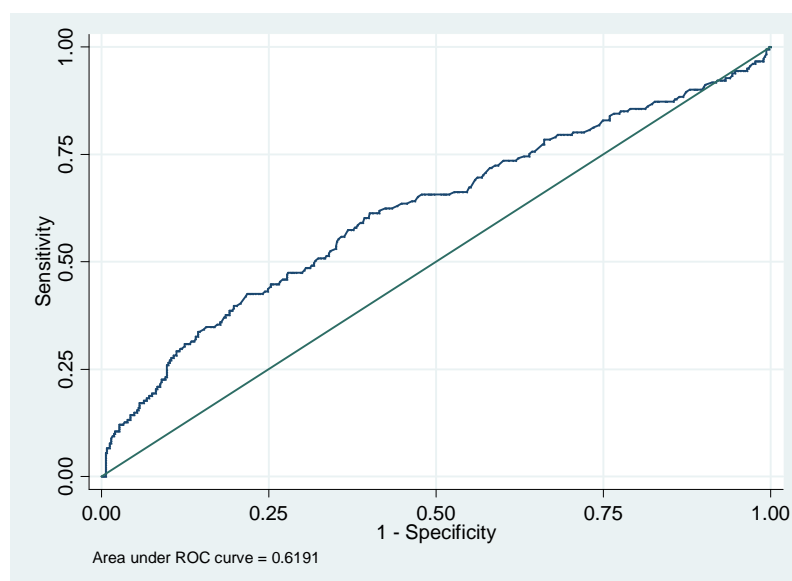
Le diagnostic de SCA non ST+ a été retrouvé pour 181 patients dont 87 avec une troponine positive (48%).

Des antécédents de diabète ont été retrouvés chez 83 patients (12,4%) dont les deux tiers insulino dépendants et/ou requérants (64%).

La valeur médiane de la glycémie à l'admission est de 5,9 mmol/l (IQ 5,3-7,0).

La courbe ROC de la glycémie est présentée Figure 21.

Figure 21 : Courbe ROC de la glycémie pour le diagnostic de SCA



L'aire sous la courbe de la glycémie pour le diagnostic de SCA non ST+ est 0,62 (IC95% 0,57-0,67). La valeur seuil donnant une information maximale est de 6,99 mmol/l (indice de Youden).

On retrouve une hyperglycémie >7,8 mmol/l chez 16% des patients.

3.2.2. Caractéristiques des patients en fonction du diagnostic final de SCA non ST+

Les caractéristiques des patients en fonction du diagnostic final sont présentées Tableau 18. L'âge, les principaux facteurs de risque, les anomalies ECG, l'élévation de la troponine et l'hyperglycémie >7,8mmol/l sont associés au diagnostic de SCA non ST+ en analyse univariée.

**Tableau 18 : Caractéristiques des patients en fonction du diagnostic final de
SCA non ST+**

	SCA	Pas de SCA	P
N=	181(26,9%)	491(73,1%)	
Age moyen (SD)	67,2±1,1	53,8±0,7	<0,001
Homme	123(67,9%)	328(72,7%)	0,78
Facteurs de risque			
Diabète	37(20,4%)	46(9,4%)	<0,001
Hypercholestérolémie	102(56,4%)	163(33,3%)	<0,001
Fumeur	36(19,6%)	160(32,7%)	<0,01
Ancien fumeur	71(38,6%)	132(26,0%)	<0,01
Hypertension	117(65,0%)	164(33,5%)	<0,001
Atcds familiaux	61(33,9%)	147(30,1%)	0,49
Atcds coronariens	101(55,8%)	102(20,8%)	<0,001
Admission			
Douleur persistante	78(47,6%)	207(47,6%)	0,99
Anomalies ECG	63(34,8%)	47(9,6%)	<0,001
Elévation troponine	55(30,4%)	8(12,7%)	<0,001
Taux de glucose médian (mmol/l) (25 th -75 th percentile)	6,4(5,5-8,2)	5,8(5,3-6,8)	<0,001
Glycémie>7,8mmol/l	53(29,3%)	56(11,4%)	<0,001

En analyse multivariée, les facteurs indépendants de SCA non ST+ sont : l'âge, les antécédents coronariens, l'hypercholestérolémie, le tabagisme, les anomalies ECG et l'hyperglycémie (Tableau 19).

Tableau 19 : Facteurs associés au diagnostic de SCA (analyse multi variée)

Variables	OR	IC95%
Age	1,04	1,03-1,06
Atcds coronariens	2,38	1,54-3,67
Atcd Hypercholestérolémie	1,63	1,08-2,45
Statut fumeur		
Non fumeur	1	
Ancien fumeur	1,77	1,09-2,88
Fumeur	1,92	1,08-3,44
Hyperglycémie	1,93	1,18-3,13
Anomalies ECG	3,35	2,07-5,42

Test d' Hosmer-Lemeshow p=0,84

L'hyperglycémie est un facteur indépendant associé au diagnostic de SCA non ST+.

3.2.3. Association entre l'hyperglycémie et le diagnostic de SCA non ST+en fonction des antécédents de diabète

Nous avons voulu savoir si cette association différait selon que le patient était diabétique ou non. Le diabétique est un facteur de risque de pathologie coronarienne en tant que tel et l'hyperglycémie pourrait alors ne pas avoir la même association chez ces patients. Nous avons étudié l'association de l'hyperglycémie au SCA, en stratifiant sur les antécédents de diabète connu (Tableau 20).

Tableau 20 : Association entre l'hyperglycémie et le diagnostic de SCA stratifiée sur les antécédents de diabète

	Glycémie >7,8mmol/l	OR	IC95%
Tous patients (N=672)	109(16,2%)		
Non-SCA (N=491)	56(11,4%)		
SCA (N=181)	53(29,3%)	3,22	2,08-4,96
Patients avec atcd de diabète (N=83)	51(61,5%)		
Non-SCA (N=46)	25(54,35%)		
SCA (N=37)	26(70,3%)	1,98	0,78-5,03
Patients sans atcd de diabète (N=589)	58(9,85%)		
Non-SCA (N=445)	31(7,0%)		
SCA (N= 144)	27(18,75%)	3,08	1,75-5,41

Une hyperglycémie >7,8mmol/l est retrouvée chez 61,5% des patients diabétiques et 9,85% des non diabétiques. L'hyperglycémie n'est pas associée au diagnostic de SCA chez les diabétiques mais est associée au SCA chez le non diabétique. Cette absence d'association s'explique probablement par le trop faible nombre de patients diabétiques pour montrer une association. Nous n'avons pas retrouvé d'interaction entre le diabète et l'hyperglycémie (p=0.42).

3.2.4. Performances de l'hyperglycémie pour le diagnostic de SCA et intérêt dans la prise en charge

Les performances de l'hyperglycémie pour le diagnostic de SCA non ST+ sont les suivantes (Tableau 21) :

Tableau 21 : Performances de l'hyperglycémie pour le diagnostic de SCA

Sensibilité	29% IC95%(26-33)
Spécificité	89% IC95%(86-91)
RV ⁺	2,56
RV ⁻	0,80
Valeur prédictive positive	49% IC95%((44-52)
Valeur prédictive négative	77% IC95%((74-80)

Nous avons comparé le modèle reprenant les outils habituellement utilisés et le modèle avec l'hyperglycémie (Tableau 22) puis comparé les courbes ROC des deux modèles (Figure 22).

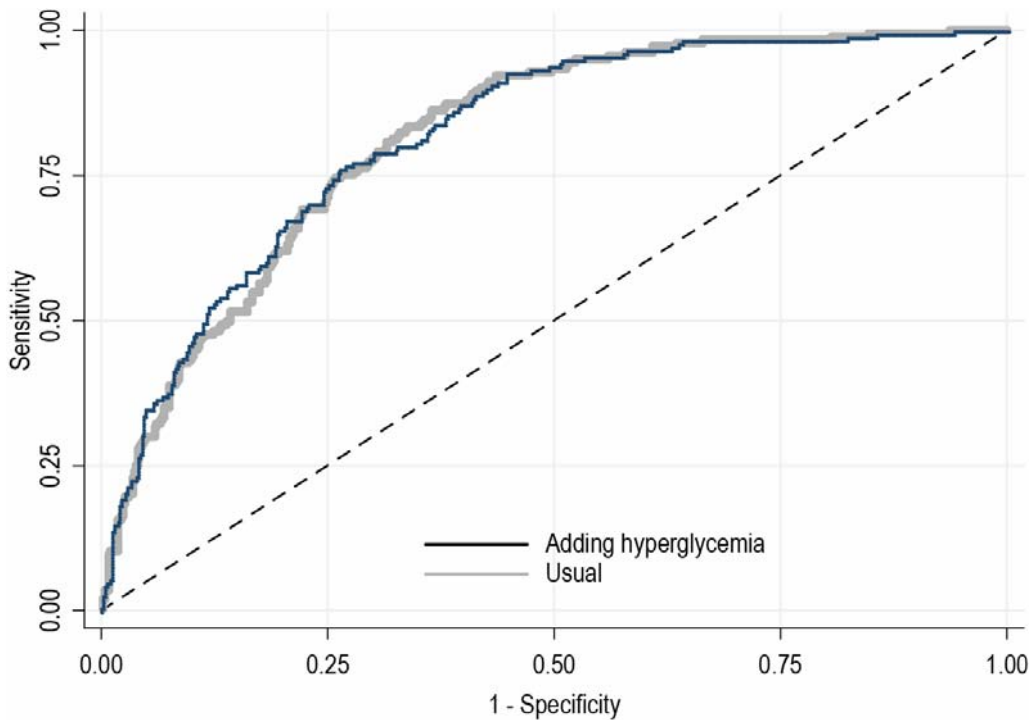
Tableau 22 : Modèles de prise en charge habituelle de SCA sans et avec l'hyperglycémie

Variable	Modèle sans hyperglycémie OR (IC95%)	Modèle avec hyperglycémie OR (IC95%)
Age	1,05 (1,03-1,07)	1,05 (1,03-1,07)
Homme	1,4 (0,86-2,28)	1,38 (0,85-2,25)
Facteurs de risque		
Atcds coronariens	2,27(1,44-3,59)	2,32(1,47-3,68)
Hypertension artérielle	1,34(0,84-2,13)	1,30(0,81-2,08)
<i>Statut indéterminé (n=2)</i>	2,90(0,11-74,8)	2,78(0,11-71,52)
Fumeur		
Non fumeur ni ex fumeur	1	1
Fumeur	1,84(1,01-3,32)	1,82(1,0-3,30)
Ex fumeur	1,58(0,94-2,67)	1,59(0,94-2,68)
<i>Statut indéterminé (n=3)</i>	0,65(0,29-14,8)	0,71(0,31-15,9)
Hypercholestérolémie	1,45(0,95-2,20)	1,48 (0,97-2,26)
Diabète	1,33(0,76-2,33)	0,96(0,51-1,81)
Atcds familiaux	1,27(0,81-2,0)	1,36(0,86-2,16)
<i>Statut indéterminé (n=52)</i>	0,53(0,25-1,13)	0,55(0,26-1,17)
Admission		
Douleur persistante	1,02(0,67-1,56)	1,01(0,66-1,54)
<i>Statut indéterminé (n=74)</i>	0,63(0,32-1,27)	0,61(0,30-1,24)
Anomalies ECG	3,5(2,16-5,69)	3,17(1,94-5,19)
Hyperglycémie>7,8mmol/l		1,98(1,14-3,45)

Test d'Hosmer-Lemeshow des 2 modèles (respectivement p=0,87 and p=0,82)

Il existe une différence significative entre les 2 modèles (p<0,01)

Figure 22 : Construction de la courbe ROC des deux modèles



Aire sous la courbe du modèle sans l'hyperglycémie : 0,82 (95%CI 0,78-0,85)

Aire sous la courbe du modèle avec l'hyperglycémie : 0,82 (95%CI 0,79-0,85)

Il n'y a pas de différence significative entre les deux aires des courbes ROC ($p=0,23$)

3.3. Discussion

Nous avons montré qu'il existait une association entre l'hyperglycémie à l'admission et le diagnostic de SCA non ST+. L'hyperglycémie est un facteur indépendant et, ajouté au modèle des outils habituellement utilisés par les médecins urgentistes à l'admission en urgence, il fournit une information supplémentaire au regard du modèle de prise en charge habituelle.

Toutefois, comme l'a montré Pepe, cette association est insuffisante pour modifier fondamentalement les taux de vrais positifs et de faux positifs et on n'observe pas de différence significative entre les 2 courbes ROC (90). L'hyperglycémie > 7,8 mmol/l n'a pas la capacité d'améliorer la classification des patients mesurée par la statistique c.

Cette étude confirme également le peu d'information qu'apportent les facteurs de risque pour le diagnostic de SCA (115). Des résultats similaires ont déjà été retrouvés dans

des études réalisées aux urgences (110). Malgré cela, les médecins urgentistes continuent à les utiliser pour débiter une stratification des risque avant de réaliser des tests diagnostiques.

Notre étude a quelques limites :

La mesure de la glycémie n'est pas homogène dans notre population car nous n'avions pas de notion du délai par rapport au dernier repas pour les patients. Toutefois, il a été montré que cette glycémie était bien corrélée aux résultats d'hyperglycémie provoquée dans l'infarctus du myocarde (116).

Nous n'avons pas utilisé la valeur seuil de l'hyperglycémie dans le modèle car il nous a semblé plus opportun d'utiliser un seuil cliniquement valide.

Nous n'avons pas de données dans cette étude pour expliquer l'origine de cette hyperglycémie. Une des explications peut être que les patients avec une hyperglycémie sont des diabétiques non diagnostiqués. Des études ont montré que la découverte d'un diabète méconnu est fréquent lors de la prise en charge des SCA (117, 118). Une autre explication est que l'hyperglycémie est la conséquence directe de l'atteinte myocardique par l'augmentation de cortisol, d'épinephrine et de norépinephrine (119).

4. Synthèse

Nous avons étudié les performances de trois marqueurs diagnostiques pour le SCA.

- L'IMA n'a pas montré d'association avec le diagnostic de SCA.
- L'h-FABP qualitative et quantitative a montré une association avec le SCA non ST+ mais n'a pas montré d'association indépendante avec le SCA dans un modèle prédictif de SCA.
- L'hyperglycémie a montré cette association dans le modèle prédictif de SCA mais cette association est insuffisante pour modifier fondamentalement les taux de vrais positifs et de faux positifs et on n'observe pas de différence significative entre les deux aires des courbes ROC des modèles avec et sans l'hyperglycémie.

L'utilisation des différences entre les aires des courbes ROC nécessite une association très importante entre le marqueur et l'évènement, et cette association est insuffisante pour tous ces marqueurs (90). L'utilisation de la méthode de reclassification aurait pu être utilisée mais nécessiterait d'avoir une classification pré-test validée ce qui n'est pas le cas pour le SCA (95).

L'h-FABP et l'IMA avaient montré des performances intéressantes dans la littérature. Nous n'avons pas trouvé de résultats similaires et les performances sont plus faibles que dans les autres études publiées.

Nous avons retenus quelques éléments pouvant expliquer ces divergences dans les études antérieures :

- Population très sélectionnée avec peu de comorbidités
- Infarctus étendus
- Prévalence de la maladie élevée
- Technique du test plus fiable pour les infarctus de grandes tailles

Chapitre IV. ANALYSE CRITIQUE DES ARTICLES ÉVALUANT LES PERFORMANCES D'UN TEST DIAGNOSTIQUE

Notre étude montre des résultats différents de ceux rapportés dans la littérature et des performances de l'h-FABP et de l'IMA inférieures à celles que nous espérions au regard des articles antérieurement publiés. Il ne semble pas y avoir eu d'erreurs de technique du test car des contrôles avaient été réalisés par le laboratoire du CHU avant leur utilisation. La congélation des prélèvements à -80° pour l'IMA assurait une stabilité du test.

Une de nos hypothèses est que les études rapportées dans la littérature, ont une méthodologie qui majore les performances des marqueurs.

Une autre hypothèse est que la plupart des études publiées sont souvent des études positives et que les résultats des études négatives ne sont pas publiés. En interrogeant d'autres équipes en France, des résultats similaires à notre étude, en particulier pour l'IMA, ont été retrouvés mais jamais publiés. Deux causes ont été rapportées. L'une est la difficulté de publier des études négatives et, la deuxième, est la pression de l'industrie commercialisant des tests pour ne pas publier des résultats négatifs. Ce défaut de publication est un des éléments connus responsable d'un biais dans l'évaluation des performances des tests. La nécessité de déclarer les études sur un site dédié comme cela est fait pour les essais thérapeutiques (clinicaltrials.gov), pourrait être un des moyens d'avoir une véritable banque des protocoles et d'avoir des indications sur les résultats de ces études.

Dans une première partie, nous ferons un rappel des principaux biais ou limites que l'on retrouve dans les études de performances des tests. Nous décrirons les grilles d'analyse critique des articles recommandées par la Haute Autorité de Santé (HAS) d'une part et le groupe Cochrane avec les critères de STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) d'autre part, permettant de rechercher les principaux biais dans les études publiées.

Dans une deuxième partie, nous tenterons de vérifier notre première hypothèse, c'est-à-dire le fait que les études publiées ont une méthodologie qui majore les performances des marqueurs.

Nous ferons une analyse critique des articles des performances de l'h-FABP et de l'IMA en utilisant d'une part, une grille que nous avons élaborée pour l'analyse des

performances diagnostiques des tests dans le SCA et d'autre part, en utilisant les critères STARD.

Nous tenterons de mettre en évidence des limites de ces études et de rechercher s'il existe une temporalité dans les résultats des études expliquée par l'évolution de la méthodologie.

1. Critères de qualité des articles évaluant les performances d'un test

1.1. Les biais et limites

De nombreux biais ont été identifiés dans les études des performances des tests et tendent à sur ou sous estimer les performances d'un test. Whiting et coll. ont identifié un certain nombre de biais ou de variations qui peuvent influencer ces résultats (Tableau 23). Ils différencient les biais méthodologiques et la fluctuation (variation de certains paramètres) (120).

Tableau 23 : Biais et variabilités dans les études de performances de test

Source	Biais ou Variation	Conséquence sur l'évaluation des performances du test
Population Biais de sélection		
Caractéristiques démographiques	Variation	Le test a des performances différentes suivant l'échantillon. La différence de caractéristiques de la population entrainera des variations des performances du test
Sévérité de la maladie	Variation	La différence de sévérité de la maladie entre les études entrainera une différence des performances du test
Prévalence de la maladie	Variation	La prévalence de la maladie varie en fonction des études et affecte les VPP et VPN du test.
Distorsion des patients sélectionnés	Variation	Le processus de sélection des patients détermine la composition de l'échantillon. Si le processus de sélection n'a pas pour objectif d'inclure des patients similaires à ceux chez lesquels le test sera utilisé, l'application sera limitée
Protocole : matériel et méthode		
Réalisation du test	Variation	Une description suffisante des conditions de réalisation du test et du test de référence est importante car les variations de mesure des performances diagnostiques peuvent être le résultat des différences de condition de réalisation du test
Technique du test	Variation	Quand les caractéristiques du test diagnostique change dans le temps par une amélioration des techniques ou par l'expérience de l'opérateur
Traitement et progression de la maladie	Biais	Le biais de progression de la maladie apparait quand le test est réalisé longtemps avant le test de référence et que la maladie est à un stade plus avancée quand le test de référence est réalisé. Le paradoxe thérapeutique arrive quand le traitement est débuté sur la base du résultat du test et le test de référence est réalisé après que le traitement ait démarré.
Test de référence et procédure de vérification Biais de vérification		
Test de référence inapproprié	Biais	Erreur due à un test de référence imparfait
Biais de vérification différente	Biais	Une partie du test est comparée à un test standard différent
Biais de vérification partielle	Biais	Seulement une partie de l'échantillon de patient qui a le test est comparée au test de référence

Interprétation		
Biais d'interprétation	Biais	L'interprétation du test ou du test de référence est influencée par la connaissance des résultats d'autres tests. Le biais de vérification diagnostique arrive quand les résultats du test sont connus quand le test de référence est interprété. Le biais de vérification du test arrive quand les résultats du test de référence sont connus avant le résultat du test
Biais d'interprétation clinique	Biais	La disponibilité des informations cliniques telles que l'âge, le sexe, les symptômes pendant l'interprétation du test affecte l'estimation du résultat
Biais d'interprétation	Biais	Le résultat du test est utilisé pour poser le diagnostic
Variabilité de l'observateur	Variation	La reproductibilité des résultats des tests est l'un des déterminants des performances des tests. A cause des variations de procédure ou d'observateur, un test peut ne pas avoir les mêmes résultats quand il est répété
Analyse		
Traitements des résultats indéterminés	Biais	Un test diagnostique peut produire un résultat ininterprétable avec une fréquence variable dépendant du test. Ces problèmes ne sont souvent pas rapportés dans les études d'efficacité, les résultats ininterprétables sont simplement enlevés de l'analyse. Cela produit un biais dans l'évaluation des caractéristiques du test
Choix arbitraire de la valeur seuil	Variation	La sélection de la valeur seuil du test qui maximise la sensibilité et la spécificité du test conduit à une mesure trop optimiste de la performance du test. La performance de ce seuil dans un groupe indépendant de patients ne sera pas le même que dans l'étude originale

Une étude analysant la qualité des études diagnostiques de 1978 à 1993 dans les quatre plus grands journaux (*New England Journal of Medicine*, *Journal of the American Medical Association*, *British Medical Journal* and *Lancet*) a montré que la qualité méthodologique était médiocre (121) : 27% ont précisé la typologie de la population testée, 8% ont rapporté les performances du test dans les sous groupes de patients, 46% ont évité les biais de vérification partielle, 38% ont évité un biais d'interprétation, 11% ont rapporté une mesure de précision du test, 22% ont rapporté la prise en compte des résultats indéterminés, 23% ont donné un test de reproductibilité des résultats.

Dans une analyse de méta-analyses de 184 études évaluant les performances des tests, il a été montré, en comparant les études répondant aux critères d'évaluation des tests à celles n'y répondant pas, que certains biais surestimaient les performances des tests. (122) Ainsi, les études réalisées sur des populations dont le diagnostic final malades ou non malades était connu a priori surestiment les performances du test. De même, cette surestimation est mesurée si les tests de référence sont multiples et non uniques ou si le test de référence est réalisé après avoir eu connaissance des résultats du test étudié.

1.2. Les critères de la Haute Autorité de Santé

En 2000, la HAS a publié des recommandations pour l'analyse de la littérature et gradation des recommandations (Tableau 24). Un chapitre a été consacré à la lecture d'un article diagnostique. (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_434715/guide-danalyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations)

Tableau 24 : Guide de lecture critique d'article selon la HAS

	OUI	NON	?
1. Les objectifs sont clairement définis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Méthodologie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le test étudié est comparé à un test de référence fiable et valide, déterminé <i>a priori</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La méthode de sélection des patients est décrite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• La fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond aux données épidémiologiques connues	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Le terme « normal » est défini	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Analyse des résultats			
• Les résultats sont analysés en aveugle quand c'est possible	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Les caractéristiques diagnostiques du test sont calculées ou calculables (sensibilité, spécificité)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. L'utilité clinique du test est recherchée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Commentaires :			

1.3. Les critères de STARD

En 1999, un groupe de travail appartenant au groupe Cochrane a souhaité développer des recommandations pour améliorer la qualité des études de performances des tests. Appelées STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy), ces recommandations préconisent d'élaborer les études de performances des tests en suivant une liste de 25 items et en réalisant un organigramme (Tableau 25) (123). Ces recommandations ont été publiées dans de nombreux journaux en 2003 (*Radiology, American Journal of Clinical Pathology, Annals of Internal Medicine, British Medical Journal, Clinical Biochemistry, Clinical Chemistry, Clinical Chemistry of Laboratory Medicine, Lancet*) et doivent permettre d'éviter les biais les plus fréquemment rencontrés dans les études de performances de test. Le but est de faciliter la lecture des études de performances de test, d'identifier les biais et le potentiel manque d'applicabilité de certaines études.

Tableau 25 : Critères de STARD (123)

Section et topique	Item	Description
Titre résumé et mot clef	1	Identifie l'article comme une étude de performances (sensibilité, spécificité).
Introduction	2	Indique la question ou l'objectif comme une estimation des performances diagnostiques ou la comparaison des performances entre 2 tests ou entre des groupes de sujets.
Méthode		
Participants	3	Décrit la population de l'étude : critères d'inclusion et d'exclusion et les paramètres et le lieu où les données sont recueillies.
	4	Décrit le recrutement des participants : est-il basé sur la présence des symptômes, les résultats de tests antérieurs, ou le fait que les participants aient reçu le test étudié ou le test de référence.
	5	Décrit l'échantillon de patients : est-ce une série de patients consécutifs définie suivant les critères des items 3 et 4 ? Sinon spécifier comment les participants sont sélectionnés.
	6	Décrit la collecte des données : est ce que la collecte des données a été faite avant que le test étudié et les tests de référence aient été réalisés (prospectif) ou après (rétrospectif).
Méthode testé	7	Décrit le test de référence et son rationnel
	8	Décrit les spécificités techniques du matériel et des méthodes impliquées incluant comment et quand les mesures sont faites et /ou cite les références pour les tests étudiés ou standards ou les 2.
	9	Décrit la définition et la justification des unités, des valeurs seuils, ou des

		catégories des résultats des tests étudiés et des tests de référence.
	10	Décrit le nombre, la qualité et l'expertise des personnes réalisant et lisant les résultats des tests étudiés et de référence.
	11	Est-ce que les personnes lisant les résultats des tests étudiés et des tests de références sont en aveugle des résultats de l'autre test ? Décrit les informations cliniques à la disposition des personnes lisant les tests.
Méthode statistiques	12	Décrit la méthode utilisée pour calculer ou comparer les mesures des performances des tests et les méthodes pour quantifier les incertitudes.
	13	Décrit les tests utilisés pour calculer la reproductibilité des tests si cela est fait.
Résultats		
Participants	14	Rapporte le début et la fin des inclusions.
	15	Rapporte des caractéristiques cliniques et démographiques (âge, sexe, spectre des symptômes, comorbidités, traitement en cours, centres).
	16	Rapporte combien de patients ont eu les critères d'inclusion, combien ont ou n'ont pas eu les tests étudiés ou standards ou les 2 ; décrit pourquoi les patients n'ont pas eu les tests (diagramme d'inclusion).
Résultats des tests	17	Rapporte le délai entre le test étudié et le test de référence et si des traitements ont été réalisés entre la réalisation des deux tests.
	18	Rapporte la distribution de la sévérité de la maladie chez ceux avec la maladie étudiée et les autres diagnostics chez ceux sans la maladie.
	19	Rapporte une analyse croisée entre les résultats des tests étudiés (incluant les résultats indéterminés ou manquants) par les tests de référence ; pour les résultats continus, rapporte la distribution des résultats des tests par les résultats des tests de référence.
	20	Rapporte tous les événements indésirables à partir des tests étudiés ou standards.
Estimation	21	Rapporte les performances diagnostiques et les mesures d'incertitudes (IC 95%)
	22	Rapporte comment sont gérés les résultats indéterminés, les valeurs manquantes, les valeurs aberrantes.
	23	Rapporte l'estimation de la variabilité des résultats des performances entre les experts les centres ou les sous groupes de participants.
	24	Rapporte les tests de reproductibilité s'ils sont faits.
Discussion	25	Discute l'application clinique des résultats.

Chaque item a une signification précise et des préconisations sont faites :

- Item1 « *Identifie l'article comme une étude de performance (sensibilité, spécificité)* »: les auteurs recommandent d'inclure l'utilisation dans le titre ou le résumé, le terme

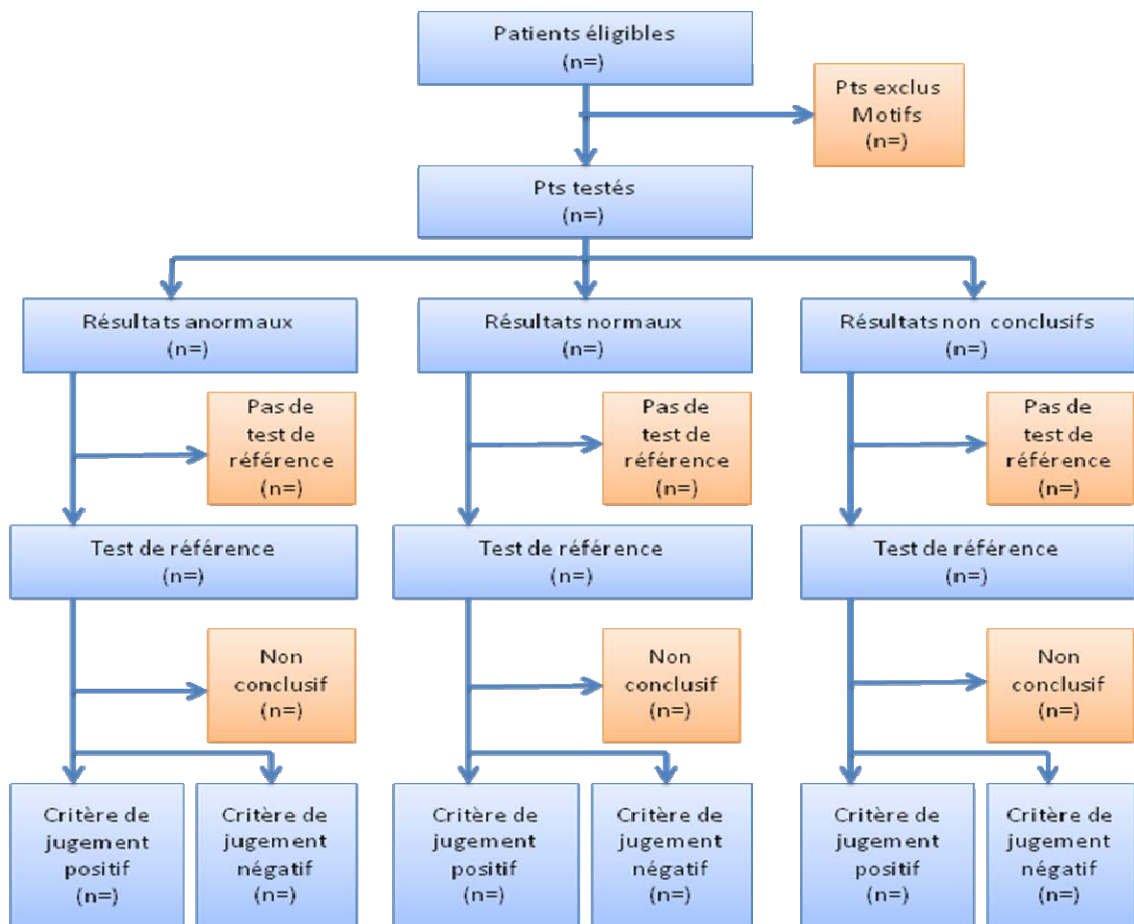
« diagnostic accuracy » et dans les mots clés « sensitivity and specificity » qui ont été introduits en 1995 dans le MeSh de la librairie MEDLINE.

- Item 2 « *Indique la question ou l'objectif comme une estimation des performances diagnostiques ou la comparaison des performances entre 2 tests ou entre des groupes de sujets* » : Poser clairement l'objectif de l'étude doit permettre aux lecteurs de juger si la méthodologie de l'étude est appropriée. Les auteurs préconisent de ne pas utiliser les termes de « clinical usefulness » ou « diagnostic value ».
- Item 3 « *Décrit la population de l'étude : critères d'inclusion et d'exclusion et les paramètres et le lieu où les données sont recueillies* » : une description de la population est indispensable : les critères d'exclusion qui limiteraient l'interprétabilité des tests, le lieu d'inclusion qui peut modifier le spectre la maladie.
- Item 4 « *Décrit le recrutement des participants : est-il basé sur la présence des symptômes, les résultats de tests antérieurs, ou le fait que les participants aient reçu le test étudié ou le test de référence* » : le choix de la façon dont sont identifiés les patients et du moment du recrutement par rapport à l'utilisation des tests a une incidence sur le spectre de la maladie
- Item 5 « *Décrit l'échantillon de patients : est-ce une série de patients consécutifs définie suivant les critères des items 3 et 4 ? sinon spécifier comment les participants sont sélectionnés* » : Devrait être l'ensemble des patients qui satisfont aux critères d'inclusion.
- Item 6 « *Décrit la collecte des données : est ce que la collecte des données a été faite avant que le test étudié et les tests de référence aient été réalisés (prospectif) ou après (rétrospectif)* » : les recueils prospectifs des données permettent de mieux contrôler ce recueil
- Item 7 « *Décrit le test de référence et son rationnel* » : le test de référence est utilisé pour distinguer les patients avec ou sans le critère de jugement.
- Item 8 « *Décrit les spécificités techniques du matériel et des méthodes impliquées incluant comment et quand les mesures sont faites et /ou cite les références pour les tests étudiés ou standards ou les 2* » : l'intérêt est de décrire précisément les méthodes d'exécution des tests pour que ceux-ci puissent être répliqués par les lecteurs.
- Item 9 « *Décrit la définition et la justification des unités, des valeurs seuils, ou des catégories des résultats des tests étudiés et des tests de référence* » : les lecteurs doivent connaître comment sont exprimés les tests étudiés et les tests de références et si les catégories choisies étaient pré spécifiées ou ont été choisies après les résultats

des tests ce qui risque d'augmenter les RV en choisissant des valeurs seuils maximisant les caractéristiques des tests.

- Item 10 «*Décrit le nombre, la qualité et l'expertise des personnes réalisant et lisant les résultats des tests étudiés et de référence* » : l'expertise de la personne réalisant et interprétant les tests est importante car pourrait affecter les performances des tests. La façon dont est « entraîné » l'expert doit permettre au lecteur de savoir si des résultats similaires seront possibles dans son propre centre.
- Item 11 «*Est-ce que les personnes lisant les résultats des tests étudiés et des tests de références sont en aveugle des résultats de l'autre test ? Décrit les informations cliniques à la disposition des personnes lisant les tests* » : il est recommandé que les personnes interprétant les résultats des tests ne connaissent pas les résultats des tests de référence afin de ne pas être influencées. Ceci serait à l'origine d'un véritable biais.
- Item 12 «*Décrit la méthode utilisée pour calculer ou comparer les mesures des performances des tests et les méthodes pour quantifier les incertitudes* » : il est recommandé de quantifier l'incertitude des résultats en utilisant, par exemple, un intervalle de confiance à 95%.
- Item 13 «*Décrit les tests utilisés pour calculer la reproductibilité des tests si cela est fait* » : la reproductibilité dans l'interprétation des tests varie et cette limite peut affecter les performances des tests. Les auteurs doivent si possible évaluer la reproductibilité des tests. Pour les tests qualitatifs, le coefficient kappa peut être utilisé, pour les tests quantitatifs on utilisera le coefficient de variation.
- Item 14 «*Rapporte le début et la fin des inclusions* » : nécessaire car, par exemple, la technique des tests étudiés peut avoir évolué entre la réalisation des tests et la publication.
- Item 15 «*Rapporte des caractéristiques cliniques et démographiques (âge, sexe, spectre des symptômes, comorbidités, traitement en cours, centres)* » : doit permettre de connaître l'application des résultats à une autre population
- Item 16 «*Rapporte combien de patient ont eu les critères d'inclusion, combien ont ou n'ont pas eu les tests étudiés ou standards ou les 2 ; décrire pourquoi les patients n'ont pas eu les tests (flow diagramm)* » : un diagramme d'inclusion est fortement recommandé (Figure 23). Il rapporte le nombre de patients à chaque étape de l'étude.

Figure 23 : Diagramme d'inclusion selon STARD



- Item 17 « *Rapporte le délai entre le test étudié et le test de référence et si des traitements ont été réalisés entre la réalisation des deux tests* » : Les tests devraient être réalisés chez les mêmes patients au même moment. S'il existe un délai entre leur réalisation, la maladie peut s'être aggravée ou s'améliorer, et les résultats d'un des tests seront modifiés.
- Item 18 « *Rapporte la distribution de la sévérité de la maladie chez ceux avec la maladie étudiée et les autres diagnostics chez ceux sans la maladie* » : Connaître la sévérité de la maladie est indispensable car plus la maladie est sévère plus la sensibilité sera importante. Les comorbidités sont également importantes à connaître car elles majorent le risque de faux positifs ou de faux négatifs.
- Item 19 « *Rapporte une analyse croisée entre les résultats des tests étudiés (incluant les résultats indéterminés ou manquants) par les tests de référence ; pour les résultats continus, rapporter la distribution des résultats des tests par les résultats des tests de*

référence » : doit permettre de recalculer les performances des tests et de réaliser des méta analyses. Même les résultats indéterminés doivent être rapportés.

- Item 20 « *Rapporte tout évènement indésirable à partir des tests étudiés ou standards* » : Permet de connaître les risques des tests étudiés mais également des tests de référence.
- Item 21 « *Rapporte les performances diagnostics et les mesures d'incertitudes (IC95%)* »
- Item 22 « *Rapporte comment sont utilisés les résultats indéterminés, les valeurs manquantes, les valeurs aberrantes* » : les tests ininterprétables, indéterminés ou intermédiaires sont importants à rapporter car ils sont un indicateur de l'utilité du test. Les ignorer peut induire un biais dans les résultats des tests.
- Item 23 « *Rapporte l'estimation de la variabilité des résultats des performances entre les experts, les centres ou les sous groupes de participants* » : il est recommandé de prévoir cette analyse en sous groupe avant de débiter l'étude.
- Item 24 « *Rapporte les tests de reproductibilité s'ils sont faits* » : (voir item 13)
- Item 25 « *Discute l'application clinique des résultats* » : il est recommandé de rapporter les différences existant entre l'étude et d'autres études, et dans quel groupe de patients le test serait le plus utile.

Ces différentes recommandations doivent permettre d'analyser au mieux les articles concernant les tests. La reproductibilité inter observateurs de ces différents items a été étudiée et a montré un accord de 85% (coefficient kappa 0,70) (124).

2. Analyse critique des articles évaluant les performances des biomarqueurs : l'h-FABP et l'IMA

2.1. L'h-FABP

Nous avons donc montré que les performances de l'h-FABP ne sont pas suffisantes pour être utilisées en pratique courante pour le diagnostic de SCA. L'utilisation d'un test quantitatif n'améliore pas ces performances. Nous avons donc analysé la littérature rapportant les études sur les performances de l'h-FABP pour le diagnostic de SCA.

2.1.1. Méthodologie

2.1.1.1. Objectif de l'étude

Evaluer les résultats des principales études concernant l'évaluation des performances de l'h-FABP qualitative ou quantitative au regard des recommandations de bonnes pratiques des tests

2.1.1.2. Critère de jugement

Nous avons élaboré une grille d'expertise inspirée de la grille d'analyse STARD et adaptée à l'analyse des performances diagnostiques des tests dans le syndrome coronaire aigu. Cette grille est présentée ci- dessous :

Grille d'expertise de la méthodologie des articles évaluant les marqueurs de SCA

1^{er} Auteur

Article :

Thésaurus

NA : Non Applicable

NR : Non renseigné

Les objectifs sont clairement définis

oui non NA NR

Commentaires :

Méthodologie

- Test quantitatif

oui non NA NR

- Le test étudié est comparé à un test de référence

oui non NA NR

Si oui :

- Le test de référence est fiable, valide déterminé a priori oui non NA NR
- Examen biologique de référence oui non NA NR
 - o Troponine oui non NA NR
 - o CK mb oui non NA NR
 - o Myoglobine oui non NA NR
- Autre
- Les praticiens sont en aveugle des résultats du test étudié oui non NA NR
- Les praticiens sont en aveugle des résultats des tests
de référence oui non NA NR

Commentaires :

Le critère de jugement (maladie) est

- bien défini : oui non NA NR
 - o diagnostic déclaré par le médecin oui non NA NR
 - o expertise des dossiers a posteriori oui non NA NR
 - si oui décrite oui non NA NR
 - si oui > 1 expert oui non NA NR
 - o définition du groupe « malade » oui non NA NR
 - Syndrome coronaire aigu oui non NA NR
 - Infarctus du myocarde oui non NA NR
 - ST+ oui non NA NR
 - Non ST+ oui non NA NR
 - Angor instable oui non NA NR
- La fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond aux données
épidémiologiques connues oui non NA NR

Commentaires

Méthode de sélection des patients

- Décrite oui non NA NR
 - o Patients Consécutifs oui non NA NR

- Nombre de patients éligibles renseigné oui non NA NR
- Prospectif oui non NA NR
- Lieu d'inclusion défini oui non NA NR
 - Préhospitalier oui non NA NR
 - Urgences oui non NA NR
 - Cardiologie/chest pain unit oui non NA NR
 - Autres oui non NA NR
- Critères inclusion/exclusion
 - d'inclusion décrits oui non NA NR
 - d'exclusion décrits oui non NA NR
 - chaque critère d'exclusion est justifié dans l'article oui non NA NR
 - Y-a-t-il le taux d'exclu/à l'échantillon initial oui non NA NR
 - Y-a-t-il une capacité d'utilisation du test en pratique
quotidienne aux urgences auprès d'une population
peu sélectionnée (échantillon similaire à la population des urgences)
oui non NA NR
- Effectif (nombre de patients) : < 100 >100 >200 >500 >1000

Commentaires

Analyses statistiques

- Un nombre de patients nécessaires est calculé a priori oui non NA NR
- Les caractéristiques diagnostiques du test sont calculées
ou calculables oui non NA NR
- Pour les tests quantitatifs (continu)
 - Courbe ROC oui non NA NR
 - Recherche du seuil décisionnel oui non NA NR
 - Etudes des performances à partir de la valeur seuil définie
par la courbe ROC oui non NA NR
 - Sensibilité oui non NA NR
 - Spécificité oui non NA NR

- Valeurs prédictives positives oui non NA NR
- Valeurs prédictives négatives oui non NA NR
- Intervalles de confiance précisés oui non NA NR
- Rapport de vraisemblance oui non NA NR
- Pour les tests qualitatifs (catégoriels)
 - Sensibilité oui non NA NR
 - Spécificité oui non NA NR
 - Valeurs prédictives positives oui non NA NR
 - Valeurs prédictives négatives oui non NA NR
 - Rapport de vraisemblance oui non NA NR
- Y-a-t-il un calcul d'intervalle de confiance oui non NA NR
- Les résultats sont analysés en aveugle oui non NA NR
- Y-a-t-il une évaluation de l'apport additionnel du test par rapport aux critères diagnostiques habituels oui non NA NR
- Y-a-t-il un épidémiologiste parmi les auteurs oui non NA NR

Commentaires

Commentaires généraux :

Nous avons également fait une analyse en utilisant strictement la grille de STARD (Tableau 25).

2.1.1.3. Déroulement de l'étude

La recherche bibliographique a été réalisée avec le moteur de recherche Medline en utilisant les mots clés suivants : acute myocardial infarction/OR acute coronary syndrome/OR myocardial infarction/or angina) and (HFABP OR H-FABP OR heart acid binding protein) limit to human and english langage. Une des limites de ce choix est que toutes les études d'un intérêt important ne sont pas indexées dans Medline (125). Nous ne sommes toutefois pas dans le même objectif que lorsque l'on veut réaliser une méta analyse. Regrouper l'ensemble des études publiées est alors fondamental.

Nous avons donc choisi le moteur de recherche qui nous semblait le plus utilisé. Nous savons également que les mots clés choisis n'ont probablement pas permis de retrouver tous

les articles car les études diagnostiques ont parfois des mots clés qui ne permettent pas de sélectionner tous les articles indexés (126).

Nous avons trouvé 164 articles référencés. Nous avons inclus dans notre analyse les études cliniques incluant l'évaluation de l'h-FABP chez les patients admis aux urgences, en pré hospitalier ou en cardiologie pour des douleurs thoraciques.

L'ensemble des articles a été analysé en utilisant la grille par trois experts. En raison de la précision des items, très peu de discordances ont été retrouvées entre les experts et la plupart étaient des erreurs de traduction. La concordance était de 93%.

2.1.2. Résultats

Nous avons sélectionné 23 articles correspondant aux critères sus-cités jusqu'en mars 2010.

Les différentes études sont présentées dans le tableau 26 suivant :

Tableau 26 : Description des études évaluant les performances de l'h-FABP

AUC : Aire sous la courbe ; DT : douleur thoracique ; UA : angor instable ; cut off : valeur seuil

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
1 Haltern 2010 Allemagne (127)	<p>94 pts avec douleur thoracique (DT) dont 49 DT<4h</p> <p>Obj : évaluer la valeur additive de l'h-FABP pour le diagnostic précoce d'IDM</p> <p>Prlvt : à l'admission pour TnT et hFABP puis à 12h pour TnT (0.03 ng/ml) Congélation -70°. Cut off 7,3 ng/ml (Etude pré clinique pour déterminer la valeur seuil h-FABP)</p> <p>Conclusion : ajoutée à la troponine, l'hFABP améliore la sensibilité et la VPN pour la détection des IDM au prix d'une imprécision, particulièrement chez les patients avec un IDM non ST+</p>	<p>Cohorte Mono centrique Urgences H-FABP quantitative</p>	<p>Diagnostic d'IDM sur élévation TnT et les modifications ECG (ESC) Angor instables (UA)</p> <p>Prévalence : 29% IDM 12% ST+, 16% nonST+, 53% UA, 18% non SCA</p>	<p>TnT vs hFABP vs TnT+hFABP <i>Ts patients</i> Se 74(66-74) vs 71(57-83) vs (97(86-99))* Spé 100(96-100) vs 65(58-71)* vs 65(60-66)* AUC pour le diagnostic d' IDM 0,87 (0,79-0,93) vs 0,71 (0,61-0,80)* AUC pour le diagnostic de NSTEMI 0,88 (0,79-0,92) vs 0,6 (0,49-0,70)* AUC pour le diagnostic de STEMI 0,69 (0,58-0,78) vs 0,79 (0,70-0,87) (NS) <i>DT<4h</i> Se 42(28-43) vs 86(64-96)* vs 93(73-99)* Spé 100(94-100) vs 66(57-70)* vs 66(58-68)* AUC pour le diagnostic d' IDM 0,71 (0,57-0,83) vs 0,76 (0,62-0,87) (NS) AUC pour le diagnostic d'IDM nonST+ 0,81 (0,67-0,90) vs 0,64 (0,49-0,78) (NS) AUC pour le diagnostic de'IDMST+ 0,48 (0,34-0,63) vs 0,81 (0,68-0,91)* <i>DT>4h</i> Se 100(90-100) vs 59(40-75)*vs (100(85-100))* Spé 100(94-100) vs 64(53-74) *vs 64(55-64)*</p> <p>Pas différence AUC pour IDMnonST+</p>	<p>Praticiens pas en aveugle du test de référence Pas d'information sur qui fait le diagnostic final Test de référence sert pour le diagnostic Prévalence élevée de SCA dont des ST+ Pas de justification des critères d'exclusion Pas d'information si analyse en aveugle Apport de l'h-FABP que par rapport à la troponine</p> <p>En fait surtout intérêt dans l'IDM ST+ pas dans l'IDM non ST+</p>

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
<p>2 Ilva 2009 Finlande (128)</p>	<p>293 pts consécutifs DT<24h</p> <p>Obj : Comparaison des performances h-FABP & troponine I HS (ultrasensible) pour le diagnostic et pronostic d'IDM</p> <p>Prlvt à l'admission de l'h-FABP, à 6-12h et >24h H-FABP quantitative cut off 4ng/ml</p> <p>Conclusion : avec la troponine HS, l'h-FABP n'apporte pas d'information additionnelle même chez les patients avec une DT<6h</p>	<p>Cohorte Mono centrique Urgences h-FABP quantitative</p>	<p>Diagnostic d'IDM (nouvelle définition ESC) avec élévation de la troponine IHS dans les 24h (0.032µg/ml).</p> <p>Prévalence = 123/293</p>	<p>TnIHS vs HFABP <u>Délai < 6h</u> Se 71,7%(vs 67,7% Spé 100% vs 88,8% AUC 0,91vs 0,855 (NS) <u>Délais (6-24)</u> Se 67,7% vs 69,4% Spé 100% vs 88,8% AUC 0,995 vs 0,85 (p<0,05)</p>	<p>Experts pas en aveugle du test de référence Prévalence élevée d'IDM dont ST+ Pas de justification des exclusions Test de référence sert à faire le diagnostic Pas de calcul de nombre de patient Pas de recherche de la valeur seuil Pas d'intervalle de confiance Pas de recherche d'apport additionnel du test pour le diagnostic</p>
<p>3 Liyan 2009 Chine (129)</p>	<p>108 pts DT<12h avec troponine négative à l'admission</p> <p>Obj : évaluation des performances combinées de l'h-FABP et de l'IMA pour le diagnostic de SCA troponine négative (à l'admission)</p> <p>Prélvt à l'admission de l'h-FABP quantitative Cut off 6ng/ml</p> <p>Conclusion : La combinaison de l'IMA et de l'hFABP améliore la stratification du risque chez les pts avec un SCA et une troponine normale</p>	<p>Cohorte Mono centrique Urgences Hfabp quantitative</p>	<p>Diagnostic rétrospectif : diagnostic de non SCA si : - Autre cause retrouvée - Lésion <70% sur la coronarographie - Pas de SCA diagnostiqué en cardiologie SCA par déduction Prévalence 77% de SCA (43 IDM et 39 UA)</p>	<p>Se 83% (75-91) Spé 1 (66-96) Accuracy 82(75-90)</p>	<p>Titre pronostique mais objectif diagnostique Pas de test de référence Pas de renseignement sur l'expertise des dossiers Très forte prévalence SCA Diagnostic positif de non SCA plutôt que de SCA Nombre de pts éligibles non renseignés Pas de justification des exclusions Pas de calcul de nombre de patients Pas de courbe ROC Pas de recherche d'apport additionnel du test pour le diagnostic</p>

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
<p>4 McCann 2008 Irlande (130)</p>	<p>664 pts DT<24h</p> <p>Obj : évaluation de multiples marqueurs à l'admission pour le diagnostic d'IDM avec comparaison à la TnT</p> <p>Prlvt à l' admission cut off 5 ng/ml</p> <p>Conclusion : l'évaluation de l'hFABP dans les 4 heures après le début des symptômes est supérieure à la TnT pour la détection de l'IDM et est un marqueur additionnel utile pour les pts avec une DT</p>	<p>Cohorte Mono centrique Chest pain unit (cardio) Hfabp quantitative</p>	<p>Diagnostic d'IDM avec TnT > 0.03µl/l à l'admission et à 12h</p> <p>Prévalence 30% (198IDM)</p>	<p>TnT initiale vs HFABP <u>Tt patient</u> AUC 0,88(0,83-0,92) vs 0,74(0,69-0,80) Se 75(69-81) vs 76(69-82) Spé 94(90-96) vs (61(55-68) <u><4h après symptômes</u> AUC 0,78(0,70-0,87) vs 0,77(0,68-0,86) Se 55(44-66) vs 73(61-82) p=0,043 Spé 95(88-98) vs 71(60-80) <u>Association TnT et hFABP</u> Se 85% p <0,04</p>	<p>Pas de notion de test en aveugle. Test de référence pas en aveugle Test de référence sert à faire le diagnostic Pas de description de la façon dont est assigné le diagnostic final Inclusion de SCAS+ Pas de reproductibilité avec la population des urgences Critères d'exclusion non justifiés Pas de définition d'un seuil par la courbe ROC Pas de notion d'analyse en aveugle des résultats</p>
<p>5 Liao 2008 Chine (53)</p>	<p>74 pts avec DT <3h</p> <p>Obj : évaluation des performances de l'h-FABP pour le diagnostic d'IDM comparé à la myoglobine (myoglb), la troponine, CK-MB.</p> <p>Prlvt à l'admission cut off 7 ng/ml</p> <p>Conclusion : l'HFABP donne une meilleure classification des pts dans la prise en charge précoce. L'IDM est identifié plus tôt qu'avec la Tnl</p>	<p>Cohorte Mono centrique Urgences Hfabp qualitatif Cardiodetect</p>	<p>Diagnostic d'IDM Prévalence 73%</p>	<p>h-FABP vs Myogb vs Tnl, CK MB</p> <p>Se 83(71-92) vs 76(62-87) vs 65(51-77) vs 65(41-85) Spé 30(12-54) vs 25(9-49) vs 50(27-73) vs 35(23-49) RV+ 1,2 vs 1 vs 1,3 vs 1 RV- 0,6 vs 0,96 vs 0,7 vs 0,99</p>	<p>Pas de description du test de référence Pas de notion d'aveugle pour les tests et la référence Pas de description de la façon dont est assigné le diagnostic final Pas de définition précise de l'IDM Test de référence sert à faire le diagnostic Prévalence très élevée de SCA dont ST+ Pas de justification des critères d'exclusion Pas de calcul du nombre de patient Courbe ROC avec variable qualitative Pas de recherche d'apport additionnel du test</p>

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlv) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
6 Valle 2008 Espagne (54)	419 pts DT<3h Obj : évaluation des performances de l'h-FABP pour le diagnostic de SCA et comparaison à la TnT Prélevé à l'admission h-FABP et TnT et TnT à 6 à 12h cut-off of 7 ng/ml. Conclusion : l'hFABP est un marqueur précoce particulièrement dans les 6^{ères} heures chez les pts des urgences	Cohorte Multicentrique Urgences H-FABP qualitatif Cardiodetect	Diagnostic de SCA selon les critères de l'ESC Prévalence 35% IDM, 20% UA, non SCA 26%	TnT vs h-FABP Pour le diagnostic IDM Se 19(13-25) vs 60(52-68) Spé 99(0,99-1) vs 88(84-91) Pour le diagnostic SCA Se 12(8-13) vs 47(41-54) Spé 1(1-1) vs (94(90-97)	Pas de notion d'aveugle pour le test et le test de référence Pas de description de l'expertise pour le diagnostic final Pas de description précise du diagnostic d'IDM Test de référence sert à faire le diagnostic Prévalence très élevée de SCA dont ST+ Pas de calcul du nombre de patient Pas de critère d'exclusion décrit Pas de recherche d'apport supplémentaire du test
7 Fiegel 2008 Pologne (131)	100 pts avec SCA DT 57% IDM non ST+ Obj : évaluation des performances de l'h-FABP pour le diagnostic d'IDMnonST+ parmi des pts avec SCA. Prélevé : admission et H3 Conclusion : Le cardiodetect est un excellent test plus sensible que les CKMB et la TnT à l'admission et avec une haute spécificité pour les pts avec un SCA non ST+. Semble être un excellent marqueur de IDM non ST+ à la phase précoce	Cohorte Mono centrique Cardiologie Hfabp qualitatif Cardiodetect	Diagnostic d'IDM 3h après admission et après prlv pour hfabp Population de SCA	hFABP vs CK vs Troponine admission Se 95% vs 70% vs 65 Spé 100 vs 98 vs 100% à H3 Se 96 vs 86 vs 100 Spé 100 vs 100 vs 95	Pas de description de qui fait le diagnostic final Pas de notion d'aveugle du test Test de référence sert au diagnostic Prévalence élevée Que des SCA !! Pas de méthodologie de la sélection des pts Choix des critères d'exclusion non justifié Pas de calcul du nbre de pt Pas d'IC95% Pas de recherche d'apport supplémentaire du test

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlv) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
8 Lefèvre 2007 France (132)	100 pts sans critère de sélection non consécutifs Obj : performance diagnostique de l'h-FABP pour le diagnostic d'IDM. Comparaison à la Tnl Prlv : à l'admission cut-off of 7 ng/ml. Conclusion : l'hFABP ne possède pas une efficacité diagnostique supérieure à celle de la Tnl.	Cohorte Multicentrique Urgences HFABP qualitatif Cardiodetect Certains dosages non conclusifs	Diagnostic d'IDM sur l'élévation de la Tnl et SCA troponine négative Prévalence 36% IDM 39% non SCA	Tnl vs h-FABP (pour le diagnostic d'IDM) Se 66(59-73) vs 54(41-67) Spé 86(77-95) vs 95(90-100)	Pas d'aveugle de la référence Critère de jugement non défini Pas description de l'assignation des groupes Prévalence élevée dont ST+ Patient non consécutifs Pas de critères d'inclusion ni d'exclusion Pas de notion de prospectif Pas de calcul de nombre de pts Pas de recherche d'apport additionnel du test
9 Mad 2007 Autriche (133)	280 pts DT ou dyspnée < 24h Obj : évaluer l'utilité de l'h-FABP pour le diagnostic d'IDM Prlv : H-FABP admission et H4 (idem TnT) cut-off of 7 ng/ml. Conclusion : Même si l'hFABP peut aider au diagnostic précoce pour les pts avec une DT ou une dyspnée, il n'apparaît pas pertinent pour être utilisé seul pour exclure un IDM	Cohorte STARD Mono centrique Urgences H-FABP qualitatif Cardiodetect Certains dosages non conclusifs	Diagnostic d'IDM critères de l'ESC avec ST+ non ST+, UA et pas de SCA Cut off TnT > 0.04 à H0 et H4 Prévalence 39 % IDM	Se 69% (59 -77); Spé 74% (66-80) RV+ 2,61 (1,97 -2,5); RV-0,42 (0,32 -0,57) <u>Sensibilité</u> 65,4% à < 2 h, 58,8% entre 2-6 h, 91,3% > 6 h	Prévalence élevée dont ST+ 1 seul expert Pas de troponine à la 12 ^{ème} h pour le diagnostic d'IDM Pas de justification du choix des exclus. Pas de recherche d'apport additionnel du test

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
10 Ecollan 2007 France (52)	108 pts consécutifs DT Obj : comparer le Cardiodetect avec la myoglobine, la troponine et les CK en bedside Prlvt : réalisation du test lors de la prise en charge Cut-off 7 ng/ml. Conclusion : les performances de l'hFABP pour les pts avec DT améliorent le diagnostic d'IDM	Cohorte Mono centrique Pré hospitalier HFABP qualitatif Cardiodetect	Diagnostic d'IDM sur élévation Tnl à 6h et 24h (cut off 0.07ng/ml) Prévalence 51% IDM dont 60% d'IDM ST+	h-FABP vs CK vs Myoglb vs Tnl Se 87%(76-95) vs 42%(28-56) vs 64%(41-67) vs 22%(12-35) Spé 94%(84-99) vs 93%(81-99) vs 67%(51-81) vs 100% <3h Se 86% (72-95) Spé 93 (80-99) Tropa négative et ECG sans ST+ Se 83 (59-96) Spé 93(92-99)	Praticiens pas en aveugle du résultat des tests Prlvt du test de référence après dosage test Pas de description de qui assigne le diagnostic final Prévalence élevée dont ST+ Pas de description des patients éligibles Pas de justification des critères d'exclusion Pas de taux d'exclusion Pas de calcul du nbre de pts éligibles Pas de recherche d'apport additionnel du test
11 Alhashemi 2006 Arabie Saoudite (102)	64 pts DT>30min Obj : évaluation du Cardidetect pour Diagnostic d'IDM et comparaison à la Tnl (cut off 0.05 ng/ml) et CK Prlvt : à l'admission et lu par des experts aveugles des résultats des autres tests immédiatement et 24h après Conclusion : le Cardiodetect est un test fiable pour le diagnostic précoce (<12h) pour le diagnostic d'IDM aux urgences	Cohorte Mono centrique Urgences HFABP qualitatif Cardiodetect Prévalence : 65% IDM dont ST+	Diagnostic d'IDM sur élévation Tnl +/- DT>30min, st+, onde q	HFABP vs Tnl vs CK <4h Se 63 (356-84) vs 50(26-75) vs 36(16-64) Spé 100(52-100) vs 80(30-99) vs 80(30-95) [4-12h] Se 100(73-100) vs 100(72-100) vs 86(56-98) Spé 80(30-99) vs 60(17-93) vs 80(3°-95) [12-24] Se100 (20-100) vs 100(20-100) vs 100(20-100) Spé 50(9-91) vs 50(9-91) vs 100(40-100)	Pas d'aveugle du test de référence Diagnostic fait par praticien Prévalence élevée avec ST+ Nbre de pts éligibles renseignés Pas de justification des critères d'exclusion Pas de taux d'exclus Pas de calcul du nbre de pt Petit nombre de patients avec analyse en sous groupe. IC95% non informatif Calcul d'AUC alors que test qualitatif Pas de recherche d'apport additionnel du test

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
<p>12 Cavus 2006 Turquie</p>	<p>67 pts DT et avec SCA>1h</p> <p>Obj : déterminer l'efficacité de l'h-FABP par rapport à la myoglb, la TnT et les CK pour le diagnostic de SCA</p> <p>Prlvt : admission, H4 Cut off 6.2 ng/ml</p> <p>Conclusion : Chez les pts avec un diagnostic de SCA et 20 minutes après le début des symptômes, les taux d'hFABP peuvent être mesurés</p>	<p>Cohorte Mono centrique Urgences HFABP qualitative Cardiodetect</p> <p>Prévalence que des SCA 63% UA 10% NSTEMI 27% STEMI</p>	<p>Diagnostic d'IDM sur TnT à la 8^{ème} heure. (cut off >0,1) Tous les pts sont SCA</p>	<p>Myoglb vs CK vs TnT vs hFABP 1^{ère} heure Se 85 vs 98 vs 100 vs 98 Spé 35 vs 35 vs 23 vs 39 4^{ème} heure Se 90 vs 98 vs 100 vs 97 Spé 73 vs 89 vs 89 vs 89</p>	<p>Pas de pts sans SCA ? Pas de renseignement sur qui fait le diagnostic final Prévalence élevée dont ST+ Pas de notion d'aveugle du test ou de la référence Analyse en aveugle ? Pas de description de la sélection des pts Pas de nbre de pts éligibles Pas de justification des critères d'exclusion Pas de calcul du nbre de pt Pas IC 95% Diagnostic d'IDM sur tropo après mise en route des traitements Pas de recherche d'apport additionnel du test</p>
<p>13 Ruzgar 2006 Turquie (134)</p>	<p>40 pts SCA dont 26 avec DT<6h et 14[6-24h]</p> <p>Obj : performance de l'hFABP pour le diagnostic d'IDM et la comparer à la TnT et CK MB</p> <p>Prlvt : à l'admission, à 6h et à 24h pour le 1^{er} groupe et à l'admission et à 24h pour le 2^{ème} groupe Cut off 6,2 ng/ml</p> <p>Conclusion : hFABP plus sensible que tropo dans les 6ères heures pour le diagnostic d'IDM mais ne peut être utilisée seule après 24h du début de la douleur</p>	<p>Cohorte Mono centrique Cardiologie HFABP qualitative Cardiodetect</p> <p>Prévalence : Que des SCA 17.5% UA, 20% IDM non ST+ et 52.5% IDM ST+</p>	<p>Diagnostic d'IDM en cardiologie ST+ sur l'ECG et IDM non ST+ sur l'élévation des TnT et CK</p>	<p>TnT vs CKMB vs HFABP en fonction heure prlvt 0-6h sur 26 pts Se 38 vs 76 vs 95 (p<0,04) Spé 100 vs 80 vs 100</p> <p>[6-24] sur 40 pts Se 100 vs 90 vs 91 Spé 100 vs 85 vs 100</p> <p>24h sur 40 pts Se 100 vs 85 vs 27* Spé 100 vs 85 vs 100</p>	<p>Pas de pts sans SCA Pas de renseignement sur qui fait le diagnostic final Test de réf sert pour le diagnostic Prévalence élevée dont ST+ Pas de notion d'aveugle du test ou de la référence Analyse en aveugle ? Pas de description de la sélection des pts Pas de nbre de pts éligibles Pas de critères d'inclusion Pas de justification des critères d'exclusion Pas de calcul du nbre de pt Pas IC 95% Pas de recherche d'apport additionnel du test</p>

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
<p>14 Seino 2004 Japon (45)</p>	<p>129 pts DT et dyspnée</p> <p>Obj : Comparaison de l'h-FABP qualitatif avec troponine T rapide (TROP T sensitive)</p> <p>Prlvt : à l'admission et lecture par le médecin prenant en charge le pt Cut off 6,2 ng/ml</p> <p>Conclusion : en utilisant le nouveau test rapide d'hFABP, le triage aux urgences pour exclure les patients sans IDM peut être organisé avec efficacité dans les 3ères heures du début de la douleur</p>	<p>cohorte Multicentrique Cardiologie (27) Hfabp qualitative (Rapicheck)</p>	<p>Diagnostic final IDM sur critères WHO avec CPK</p> <p>Prévalence 24% IDM 37%non SCA</p>	<p>HFABP vs Troponine T Se 90(73-97) vs 68(50-86) Spé 77(68-85) vs 68(50-86)</p> <p><3h Se 100(60-100) vs 50(9-91) [3-6h] Se 75(22-99) vs 0(0-60)</p> <p>[6-12] Se100 (46-100) vs60(7-100) Se>12 : 100(66-100) vs100 (66-100)</p>	<p>27 centres pts consécutifs ? Référence non validée Pas d'aveugle du test ni de la référence Pas de notion de qui pose le diagnostic d'IDM Prévalence élevée avec ST+ Pas de description de la sélection des pts Pas de nbre de pts éligibles Pas de notion des pts exclus Pas de calcul du nbre de pt Pas d'analyse en aveugle des résultats Trop grand IC effectif insuffisant Pas de recherche d'apport additionnel du test</p>
<p>15 Chan 2004 Chine (46)</p>	<p>218 pts avec DT</p> <p>Obj : Performance de l'hFABP pour le diagnostic d'IDM. Comparaison à la Tnl et CPK</p> <p>Prlvt : à admission et 1,3, 8, 12, 28, 48 et 72h. Limite de détection 0.2 ng/ml. Cut off sur la courbe ROC 7,3 ng/ml à H0, 10ng/ml H1, 11,9ng/ml H3, 13,6ng/ml H6, 15,2ng/ml à H12 Cut off Tnl 0,26µg/L</p> <p>Conclusion : 2 tests à l'admission et 1h après donne une sensibilité et une VPN de 100% pour exclure les pts et réduit les admissions inutiles enUSIC.</p>	<p>cohorte Mono centrique Cardiologie et chest pain Hfabp quantitatif</p>	<p>Diagnostic d'IDM</p> <p>Prévalence 94 MI 52 NICP</p>	<p>HFABP vs cTnl vs CPK</p> <p>AUC Admission : 0,87 vs 0,68 vs 0,71 H1 : 0,995 vs 0,85 vs 0,86 H[0-3] 0,82vs0,5vs0,61 Pour les différents cut off SeH0 72 vs 51 vs 54 SeH1 100 vs71 vs69 SeH3 100 vs 94 vs 96 SeH8 100 vs 99 vs 99 SeH12 79 vs 99 vs 100</p>	<p>Pas de renseignement si test en aveugle idem pour la référence Pas de définition du critère de jugement IDM Pas de critère de gravité des IDM Prévalence élevée avec ST+ Aucune donnée sur la sélection des pts, ni du nbre éligible, ni du nbre d'exclu, Pas de calcul du nbre de pt Pas d'IC95% Pas de notion d'analyse en aveugle Pas de recherche d'apport additionnel du test</p>

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
<p>16 Alansari 2004 Angleterre (135)</p>	<p>302 pts avec DT</p> <p>Obj : analyse des performances de l' hfabp et la myoglobine à l'admission et à 12h et comparaison avec Tnl</p> <p>Prlvt : H0 et H12</p> <p>Conclusion : La myoglobine et l'hFABP apportent une faible valeur clinique lors de leurs mesures à l'admission chez les pts avec DT.</p>	<p>cohorte Mono Cardiologie Hfabp quantitative</p>	<p>Nouvelle définition IDM Diagnostic fait par cardio qui a pris en charge le pt et en rétrospectif par ? avec nouvelle définition ESC</p> <p>Prévalence 42 à 34% IDM selon classification faite par le cardiologue ou en rétrospectif</p>	<p><u>Troponine vs Hfabp vs Myoglobine</u> <i>AUC diagnostic par cardio admission,</i> 0,73(0,67-0,80) vs 0,62(0,55-0,69) vs 0,62(0,59-0,73) <i>AUC diagnostic par expert admission</i> 0,80(0,75-0,86) 0,64(0,57-0,70) 0,74(0,68-0,80) <i>ROC diagnostic par cardio 12h</i> 0,87(0,82-0,92) 0,66(0,59-0,73) 0,65(0,57-0,72) <i>AUC diagnostic par expert 12h</i> 1(0,99-1,) 0,67(0,60-0,72) 0,70(0,64-0,76) <i>Courbe ROC pour non st+</i> <i>AUC diagnostic par cardio admission,</i> 0,699(0,601-0,796) 0,611(0,517-0,705) 0,667(0,571-0,762) <i>AUC diagnostic par expert admission</i> 0,777(0,708-0,846) 0,597(0,521-0,672) 0,724(0,637-0,791)</p>	<p>Pas d'aveugle du test de référence Prévalence élevée mais pas pour la cardio Pas de données sur les pts exclus Pas de calcul du nbre de pt nécessaire Calcul de la spécificité pour une sensibilité de 100% et de 90% Pas de notion d'aveugle pour l'analyse. Pas de recherche d'apport additionnel du test</p>

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
<p>17 Seino 2003 Japon (136)</p>	<p>371 pts DT< 36 h et ECG sans ST+</p> <p>Obj : utilité clinique de l'h-FABP pour le diagnostic d'IDM</p> <p>Prlvt à l'admission avec TnT, myoglb qualitative (aveugle) Cut off hfabp 6.2ng/ml</p> <p>201 pts avec également mesure quantitative d'H-FABP</p> <p>Conclusion : hfabp peut être utile dans l'évaluation précoce des pts avec DT</p>	<p>Cohorte Multicentrique Urgences cardio hFABP qualitatif (Rapicheck)</p>	<p>IDM WHO criteria avec CK-MB comme gold standard</p> <p>Prévalence : 49% MI</p>	<p>hFABP vs TnT vs Myoglb Se 95% vs 65% s62% Spé 49% vs 76% vs 58% <2h se 89% (74- 97)* vs22% (10 -39) vs 38% (21 to 55); Spé 52%(32-71) vs 94% (77-99)* vs71% (52 to 65) [2-4h] Se 96% (87 to 99)*vs57% (43 -71) vs 63% (49-76), Spe 45% (30-60) vs 70% (55 - 82)*vs64% (49 -79)</p> <p>dans le sous grpe quantitatif hFABP vs myoglb Ts pts 0,79 (0,73 to 0,85) vs0,76 (0,70 to 0,82), p = 0,02 [0-2h] 0,72 (0,54-0,86) vs 0,61 (0,42-0,77) p=0,01</p> <p>Concordance 85%</p>	<p>Pas d'information sur qui fait le diagnostic Forte prévalence Pas de critères d'exclusion Pas de calcul de nbre de pt Seuil recherché avec courbe ROC ? Classification IDM ancienne Pas de recherche d'apport additionnel du test</p>
<p>18 Nakata 2003 Japon (109)</p>	<p>133 pts avec DT</p> <p>Obj : détermine si l'hfabp est un marqueur diagnostique et pronostique précoce de SCA</p> <p>Prlvt : H-FABP mesurée à l'admission et toutes les 6h jusque 48h Cut off 6,2 ng/ml</p> <p>Conclusion : hFABP est un marqueur diagnostique et pronostique particulièrement dans les 6ères heures aux urgences</p>	<p>Cohorte Multicentrique Urgences hFABP quantitative</p>	<p>IDM (CPK>25UI/l dans les 24h)</p> <p>90/133 (68%) SCA dont 58IDM 32 UA</p>	<p>hFABP vs Myoglb vs CKMB vs TnT Avec cut off courbe ROC DT<6h Se 86% (73-95) vs 77(62-89) vs 74(57-87) vs 68(52-81) AUC 0,94 vs 0,86vs (0,73) vs (0,79)</p> <p>Tout Patient : Se84,5% (72,6-92,6) vs 85(73-93) vs 85(73-93) vs 74(60-85) vs 71(57-82) AUC 0,91 vs 0,86 vs 0,84 vs0,88</p>	<p>Nbre d'expert ? Pas de calcul de nbre de pt Pas de nbre de pt éligible renseigné Pas de critère d'exclusion justifié Pas de taux d'exclu Pas de calcul de nbre de pt Gold standard ancien</p>

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
<p>19 Okamoto 2000 Japon (108)</p>	<p>140 pts avec IDM confirmé, 49 sans IDM et 75 volontaires. Symptômes <12h</p> <p>Obj : évaluation de l'utilité diagnostique de l'hFABP à la phase précoce d'un IDM. Comparaison aux CPK (cut off 50ng/ml) et à la myoglob (cut off 25 ng/ml)</p> <p>Prlvt : Prlvt des CPK dès la suspicion de SCA et monitoring sur 24h. Prlvt hFABP dès que SCA suspecté Cut off hfabp 6,2ng/ml</p> <p>Conclusion : l'hFABP est un excellent marqueur d'IDM à la phase précoce</p>	<p>Transversale Cardiologie Mono centrique Hfabp quantitatif</p>	<p>Diagnostic IDM sur les WHO criteria avec CPK à 24h</p> <p>140 MI 49 NICP 75 volontaires sains</p>	<p>hFABP vs Myoglob vs CKMB Se 93 vs 89 vs 19 Spé 67 vs 57 vs 98 AUC 0,921 vs 0,843 vs 0,654</p>	<p>Pas d'information si praticiens en aveugle du test et de la référence Expertise rétrospective Prévalence élevée dont ST+ Pas de description de la sélection des pts ni du nbre de pt éligible Pas de calcul du nbre de sujet nécessaire Pas d'utilisation de la valeur seuil calculée par la courbe ROC Pas d'intervalle de confiance Analyse en aveugle ? Pas d'apport additionnel du test Veille classification des IDM</p>
<p>20 Haastrup 2000 Hollande (137)</p>	<p>130 pts admisUSIC avec DT<6h sans ST+</p> <p>Obj : capacité diagnostique de la myoglob, l'hFABP, les CKMB et la Tnl pour le diagnostic d'IDM</p> <p>Prlvt : à l admission et après 1à2h Comparaison myoglob (cut off 70,90 et 120 ng/ml), CPK (cut off 4,5, 6,5 et 10 ng/ml), Tnl (cut off 0,5, 1 et 2 ng/ml) HFABP cut off 8-12 et 15ng/ml</p> <p>Conclusion : La myoglobine et l'hFABP sont des marqueurs très utiles pour le triage des DT</p>	<p>cohorte Monocent. Cardiologie Hfabp quanti</p>	<p>Who criteria MI sur élévation des CPK</p> <p>Prévalence 16% IDM</p>	<p>Dans les 6heures En fonction des cut off hFABP (8-12ng) vs Myoglob (70-90) Vs CKMB (4,5-6,5) vs Tnl(0,5-1) Se 95(76-100)-90(70-99) vs 86(64-97)-81(58-95) vs 62(38-82)-48(26-70) vs 52(30-74)-38(18-62)</p> <p>AUC Admission 0,89(0,81-0,99) vs 0,84(0,74-0,95) vs 0,80(0,69-0,91) vs 0,65(0,51-0,80)</p>	<p>Vielle classification Plus d'1 expert ? Pas de justification du choix des critères d'exclusion Pas de calcul du nbre de sujets nécessaires Pas de performance en utilisant le meilleur seuil de la courbe ROC Analyse en aveugle ? Pas d'apport additionnel du test</p>

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
21 Ghani 2000 USA (105)	460 DT. Obj : comparer les performances de l'hFABP à la myoglob, la Tnl et les CKMB pour les pts avec DT Prlvt : toutes les 4h jusqu'à 16h Comparaison à un groupe de sujets sains 21% MI Cut off 12ng/ml Conclusion : pas de sensibilité et de spécificité suffisante pour détecter un IDM plus tôt que les autres marqueurs	Cohorte Multicentrique Urgences Hfabp quanti	Taux H-FABP pour diagnostic IDM WHO criteria Performance H-FABP, myoglob à l'admission AUC à 0-4 h	Pour une spé 95% sens H-FABP 39%, myoglob 28% H-FABP 0,80 (0,73 to 0,85); myoglobine 0,73 (0,65 to 0,79); CK-MB 0,79 (0,72 to 0,85); cTnl 0,91 (0,87 to 0,94)	Pas d'aveugle de la référence Gold standard ancien Diagnostic fait par praticien Pas d'information sur les pts éligibles Pas de critères d'inclusions ou d'exclusions ni taux exclus Pas de calcul du nbre de pt nécessaire Pas d'utilisation du meilleur seuil de la courbe ROC Pas d'info sur analyse stat en aveugle Pas d'apport additionnel du test
22 Glatz 1998 Hollande (107)	79 sujets sains et 83 IDM DT <6h Obj : évaluation de sensibilité de l'hFABP chez les pts IDM et comparaison myoglob (cutoff 60ng/ml) et CKMB(7UI/l) Prlvt : à l'admission Cut off : 5ng/ml	transversale Mono Cardiologie HFABP quantitative	WHO criteria (pas développé)	HFABP vs myoglob vs CPK Se 78(67-87) vs 53(40-64) vs CKMB 57(43-65) P<0,05	Pas d'étude de cohorte 2 populations sujets sains sans DT et IDM Pas d'information sur qui fait le diagnostic et si aveugle des tests à l'étude et de référence Pas d'information sur sélection des pts, prospectifs ? pas de critère d'exclusion Pas de calcul du nbre de pt nécessaire Seulement calcul de la sensibilité Pas d'apport additionnel du test
23 Ishii 1997 Japon (138)	104 volontaires et 165 pts DT <6h dont 99 IDM Obj : comparer l'efficacité diagnostique de l'hFABP vs myoglobine pour le diagnostic précoce des pts admis pour DT<6h Prlvt : à l'admission Cut off hFABP 12 ng/ml Conclusion : hFABP est plus sensible et plus spécifique que la myoglob pour les diagnostics précoces d'IDM	cohorte Monocent Cardiologie Hfabp quantitative	Diagnostic WHO criteria avec CPK Prévalence 99/165	hFABP vs myoglob Se 81,8(74,2-89,4) vs 72,7(64,0-81,6) Spé 86,4(78,1-94,6) vs 75,8(65,4-86,1)* 0,89(0,85-0,95) vs 0,78(0,71-0,85) P<0,01	Forte prévalence Pas de critère d'éligibilité pts consécutifs ? pas d'information sur les pts éligibles Prospectif Pas de critère d'exclusion Pas de calcul du nbre de pt nécessaire Pas d'apport additionnel du test

Vingt trois articles ont été sélectionnés.

Seulement 5 études retrouvent des performances insuffisantes de l'h-FABP pour le diagnostic d'IDM et/ou de SCA (105, 128, 132, 133, 135). Les techniques de mesure utilisées sont de 2 types, qualitatives (10 articles) ou quantitatives (13 articles). Neuf études ont été réalisées en cardiologie, 11 aux urgences et 1 en pré hospitalier.

Les principaux critères retrouvés dans les articles sont présentés dans le tableau 27 pour les items de notre grille et tableau 28 en utilisant exclusivement les items STARD.

Tableau 27 : Nombre d'articles répondant aux items de notre grille d'évaluation

Items	N	Non Renseigné
Les objectifs sont clairement définis	23	
Méthodologie		
Test quantitatif	13	
Test étudié comparé à un test de référence	21	1
Si oui :		
Test de référence fiable, valide, déterminé a priori	19	
Examen biologique de référence		
Troponine	18	
CPKmb	12	
Myoglobine	11	
Autre	0	
Les praticiens sont en aveugle des résultats des tests	12	9
Les praticiens sont en aveugle des tests de référence	6	7
Le critère de jugement (maladie) est		
Bien défini	19	1
Diagnostic déclaré par le médecin	7	9
Expertise des dossiers à posteriori	7	10
Si oui décrite	4	
Si oui > 1 expert	1	3
Définition du groupe malade	22	
Syndrome coronaire aigu	8	
Infarctus du Myocarde	23	
ST+	15	5
Non ST+	18	5
Angor instable	7	
La fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond aux données épidémiologiques connues	3	

Mode de Sélection des patients		
Décrite	16	
Patients consécutifs	16	6
Nombre de patients éligibles renseigné	8	
Prospectif	19	3
Lieu d'inclusion défini	22	1
Préhospitalier	1	
Urgences	11	
Cardiologie	9	
Autre	1	
Critères d'inclusion/exclusion		
Critères d'inclusion décrits	20	
Critères d'exclusion décrits	10	
Chaque critère d'exclusion est justifié dans l'article	0	
Y-a-t-il le taux d'exclu/à l'échantillon initial ?	10	
Y-a-t-il une capacité d'utilisation du test en pratique quotidienne aux urgences auprès d'une population peu sélectionnée ?	2	
Effectif		
<100	6	
100-200	9	
200-500	7	
500-1000	1	
Analyses statistiques		
Un nombre de sujets nécessaires est calculé a priori	5	
Les caractéristiques diagnostiques du test sont calculées ou calculables	22	
Courbe ROC (quanti)	15	
Recherche du seuil décisionnel	5	
Etude des performances à partir de la valeur seuil définie	6	
Sensibilité	22	
Spécificité	21	
VPP	14	
VPN	14	
RV	5	
Y-a-t-il un calcul d'intervalle de confiance ?	17	
Les résultats sont analysés en aveugle	4	16
Y-a-il une évaluation de l'apport additionnel par rapport aux critères diagnostiques habituels ?	2	2
Y-a-t-il un épidémiologiste parmi les auteurs ?	2	19

Tableau 28 : Nombre d'articles répondant aux critères de STARD

Item	description	N
1	Identifie l'article comme une étude de performance (sensibilité, spécificité)	3
2	Indique la question ou l'objectif comme une estimation des performances diagnostiques ou la comparaison des performances entre 2 tests ou entre des groupes de sujets	23
3	Décrit la population de l'étude : critères d'inclusion et d'exclusion et les paramètres et le lieu où les données sont recueillies	10
4	Décrit le recrutement des participants : est-il basé sur la présence des symptômes, les résultats de tests antérieurs, ou le fait que les participants aient reçu le test étudié ou le test de référence	16
5	Décrit l'échantillon de patients : série de patients consécutifs définie suivant les critères des items 3 et 4 ? sinon spécifier comment les participants sont sélectionnés	13
6	Décrit la collecte des données : est ce que la collecte des données a été faite avant que le test étudié et les tests de référence aient été réalisés (prospectif) ou après (rétrospectif)	20
7	Décrit le test de référence et son rationnel	19
8	Décrit les spécificités techniques du matériel et des méthodes impliqués incluant comment et quand les mesures sont faites et /ou cite les références pour les tests étudiés ou standards ou les 2	19
9	Décrit la définition et la justification des unités, des valeurs seuils, ou des catégories des résultats des tests étudiés et des tests de référence	20
10	Décrit le nombre, la qualité et l'expertise des personnes réalisant et lisant les résultats des tests étudiés et de référence	1
11	Est-ce que les personnes lisant les résultats des tests étudiés et des tests de références sont en aveugle des résultats de l'autre test ? Décrit les informations cliniques à la disposition des personnes lisant les tests	7
12	Décrit la méthode utilisée pour calculer ou comparer les mesures des performances des tests et les méthodes pour quantifier les incertitudes	17
13	Décrit les tests utilisés pour calculer la reproductibilité des tests si cela est fait	1
14	Rapporte le début et la fin des inclusions	18
15	Rapporte des caractéristiques cliniques et démographiques (âge, sexe, spectre des symptômes,	18

comorbidités, traitement en cours, centres)		
16	Rapporte combien de patients ont eu les critères d'inclusion, combien ont ou n'ont pas eu les tests étudiés ou standards ou les 2 ; décrire pourquoi les patients n'ont pas eu les tests (flow diagramm)	5
17	Rapporte le délai entre le test étudié et le test de référence et si des traitements ont été réalisés entre la réalisation des deux tests	4
18	Rapporte la distribution de la sévérité de la maladie chez ceux avec la maladie étudiée et les autres diagnostics chez ceux sans la maladie	4
19	Rapporte une analyse croisée entre les résultats des tests étudiés (incluant les résultats indéterminés ou manquants) par les tests de référence ; pour les résultats continus, rapporter la distribution des résultats des tests par les résultats des tests de référence	2
20	Rapporte tout évènement indésirable à partir des tests étudiés ou standard	0
21	Rapporte les performances diagnostiques et les mesures d'incertitudes (95 CI)	17
22	Rapporte comment sont utilisés les résultats indéterminés, les valeurs manquantes, les valeurs aberrantes	1
23	Rapporte l'estimation de la variabilité des résultats des performances entre les experts, les centres ou les sous groupes de participants	2
24	Rapporte les tests de reproductibilité s'ils sont faits	
25	Discute l'application clinique des résultats	20

2.1.3. Synthèse des résultats et discussion

Un seul article a déclaré dans sa méthodologie répondre aux critères préconisés par le groupe STARD (133). Seulement trois articles utilisent les termes « sensitivity, specificity ou accuracy » dans les mots clés, le titre ou le résumé (52, 102, 135).

De nombreuses limites ont été retrouvées dans les articles et expliquent que les résultats soient peu reproductibles d'une étude à l'autre et avec notre étude.

Les tests

Les méthodes de mesures des tests de références et du test étudié sont dans la majorité des cas bien détaillées mais les compétences des « lecteurs » des tests sont très rarement décrites.

Seulement douze articles rapportent que les praticiens sont en aveugle des tests étudiés, dans neuf articles aucune information n'est donnée.

Concernant le diagnostic d'IDM, beaucoup d'études comparent les performances du test étudié à celles de la troponine à l'admission. Or ce test de référence, fait partie de la définition de l'IDM. Cette comparaison ne devrait donc pas se faire.

Les praticiens sont rarement en aveugle du test de référence (52, 109, 128, 136-138). Il est possible que les patients soient pris en charge différemment et que les cliniciens aient une démarche diagnostique plus importante en cas de positivité du test de référence.

Le critère de jugement

Même si le critère de jugement est défini, la méthode utilisée pour catégoriser les patients en SCA ou en IDM n'est pas toujours bien renseignée. En cas de catégorisation par une expertise des dossiers, seuls quatre articles la décrivent (109, 128, 133, 137).

Cette catégorisation en IDM ou SCA utilise des définitions différentes suivant les articles. Les articles les plus récents utilisent la nouvelle définition de l'European Society of Cardiology mais les articles les plus anciens utilisent les critères anciens de diagnostic d'IDM (critères de WHO) et de ce fait, les patients catégorisés comme malades ne sont donc pas comparables. Avec la nouvelle définition, nous l'avons dit, plus de patients sont catégorisés comme IDM.

La troponine faisant partie de la définition de l'IDM, il est, dans ce cas, difficile pour un nouveau marqueur de surpasser la troponine et l'h-FABP est, de ce fait, moins performant que dans les études antérieures.

Seuls quatre articles quantifient la gravité de la maladie à l'aide de scores (52, 127, 130, 133). Toutefois, la plupart d'entre eux catégorisent les patients en SCA ST+, IDM non ST+ et angor instable ce qui peut donner une information sur la gravité des patients et l'étendue de l'infarctus.

La plupart des études inclut des patients SCA ST+ donc potentiellement plus sévères avec un infarctus plus étendu. Ces inclusions augmentent la sensibilité des tests étudiés car il a été montré que les performances de l'h-FABP sont corrélées à la taille de l'IDM (106). Les études incluant des patients non ST+ (infarctus ou angor instable) ont des performances plus faibles (54, 105). Les patients avec un SCA ST+ sont, en outre, ceux pour lesquels le dosage des marqueurs cardiaques est le moins utile car l'aspect de l'ECG est suffisant pour poser le diagnostic. Le dosage des marqueurs ne fait que retarder la mise en œuvre d'une stratégie de reperfusion.

La population sélectionnée

Neuf études ont été réalisées en cardiologie, onze dans un service d'urgence et une en pré hospitalier. La population est donc différente et les patients sont plus sévères en cardiologie. La prévalence de la maladie est différente en cardiologie car les patients ont déjà été sélectionnés avant leur inclusion.

Mais la prévalence de la maladie (infarctus ou SCA) est, dans la plupart des études élevée, même pour les patients inclus aux urgences et elle ne reflète pas la prévalence vraie des SCA. Or, cette forte prévalence implique que les patients inclus aient été sélectionnés. Elle rend difficile l'application des résultats des études dans une population tout venante. Les VPP sont surestimées mais également les sensibilités car les patients inclus sont souvent plus sévères.

Les critères d'inclusion sont retrouvés dans la plupart des articles mais beaucoup moins les critères d'exclusion. On ne retrouve jamais de justification du choix des critères d'exclusion même dans la description des méthodes de mesure des tests. Le taux d'exclus par rapport au diagnostic final est rapporté seulement dans dix articles et seulement deux diagrammes d'inclusion préconisés par le groupe STARD sont insérés dans les articles.

Les analyses statistiques

L'effectif des études est souvent faible et seulement 5 études ont un nombre de patients calculé a priori (52, 127, 128, 130, 133).

Pour les tests quantitatifs, les valeurs seuil ne sont pas définies en fonction des résultats de la courbe ROC.

Certains articles ne donnent pas de valeur sur la précision de leurs résultats et d'autres, particulièrement pour les analyses en sous groupe, rapportent des intervalles de confiance très étendus reflétant une imprécision importante des résultats (45, 102).

Nous avons noté un seul article contenant un tableau donnant les résultats du test étudié par rapport au test comparatif. On peut noter que seulement deux études ont analysé l'apport additionnel des tests.

Analyse temporelle des articles

Nous avons vu les phases nécessaires à l'évaluation d'un test selon Sackett (74). Les études suivent, le plus souvent, ces phases et des résultats, initialement prometteurs, peuvent, in fine, s'avérer décevants.

En 1988, Nierenberg a cherché à savoir pourquoi le test de la Dexaméthasone pour le diagnostic de la dépression était initialement intéressant puis avait été rejeté secondairement. Il posait le concept qu'un test doit passer par cinq phases de développement (Tableau 29) (139).

La première phase est consacrée au développement technique du test pour un diagnostic évident de la maladie.

La deuxième phase évalue si le test permet de distinguer les patients malades, des patients sains dans des conditions optimales où la catégorisation malades/non malades est faite a priori et les caractéristiques des patients malades et non malades très différentes.

La troisième phase évalue les performances du test dans des populations moins typiques et pour différentes sévérités de la maladie mais toujours avec une catégorisation a priori.

La quatrième phase évalue les performances du test dans une population avec des comorbidités qui peuvent interférer avec le diagnostic final que ce soit parmi les malades ou les non malades.

La cinquième phase évalue le test dans les conditions normales d'application sur une population non sélectionnée. C'est la seule phase définie comme une étude de cohorte.

Tableau 29 : Phase d'évaluation d'un test

Phase	Cas	Contrôle	But
I	Spectre étroit typique de la maladie	-	Valider les performances techniques
II	Spectre étroit typique de la maladie	Sujets sains	Valider la classification grossière
III	Spectre étendu de la maladie	Sujets sains	Valider une classification plus subtile
IV	Inclusion de co morbidités appropriées	Inclusion de co morbidités appropriées	Valider le spectre pertinent de la maladie
V	Tout le spectre	Tout le spectre	Etude de cohorte

Nierenberg a montré que, les phases II et III avaient été réalisées pour le test de la Dexaméthasone. La phase I n'avait pas réalisé toutes les explorations techniques du test, la

phase IV n'avait pas inclus une population avec les comorbidités rendant difficile l'interprétation des résultats du test et aucune étude de phase V n'avait été réalisée. Il a montré, ainsi, que l'absence de validation de certaines phases avait permis, dans un premier temps, que le test soit considéré comme intéressant.

Ce schéma ne place les études de cohorte qu'en 5^{ème} phase. Or, pour l'h-FABP, la majorité des études sont des études de cohorte avec des patients présentant une symptomatologie compatible avec un SCA. Les premières études sur l'h-FABP ont, toutefois, été réalisées sur des population de malades/non malades pré définies mais répondant plutôt au critères de phase I et II (107, 108, 138).

Les études suivantes ont été faites sur des cohortes de patients avec une symptomatologie compatible et avec des IDM graves dont des SCA ST+. Ces études, ont l'avu, majoraient les résultats de l'h-FABP puisque la valeur de l'h-FABP est fonction de la taille et de la sévérité de l'IDM (54, 106). Les études positives ont le plus souvent inclus des patients avec des prévalences élevées de SCA dont des SCA ST+.

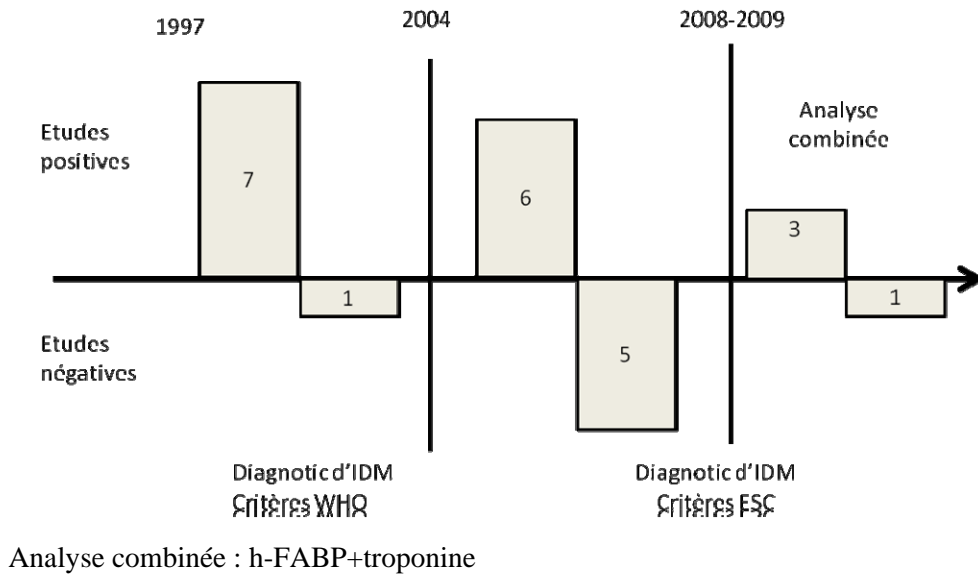
Il faut ajouter dans l'évolution de l'évaluation des performances de l'h-FABP que les premières études ont analysé exclusivement l'h-FABP quantitative jusque 2003-2004 puis l'h-FABP qualitative.

L'évaluation de l'h-FABP a dû se faire également avec l'évolution de la définition des IDM avec un passage des anciens critères de définition de l'IDM (critères de WHO) à la définition de l'ESC plus sensible, comme nous l'avons vu, pour le diagnostic de l'IDM.

On voit dans le diagramme ci dessous, qu'avant 2004, la définition de l'IDM, en utilisant les critères de la WHO, favorisait les performances de l'h-FABP (Figure 24). En utilisant les critères de l'ESC, avec comme marqueur d'IDM la troponine, on retrouve plus d'études négatives. La comparaison à de nouveaux marqueurs plus sensibles (troponine US) n'est pas non plus en faveur d'une utilisation de l'h-FABP (128).

La tendance ces deux dernières années est de réaliser des études utilisant des stratégies multimarqueurs dont l'association à la troponine entraînent, à nouveau, des conclusions le plus souvent positives.

Figure 24 : Analyse temporelle des articles concernant l'h-FABP



L'étude utilisant une méthodologie respectant les critères STARD est négative ce qui tend à montrer qu'en utilisant une méthodologie rigoureuse, les résultats sont moins intéressants (133).

2.2. L'IMA

Nous avons réalisé la même analyse méthodologique pour l'IMA que pour l'h-FABP.

2.2.1. Méthodologie

2.2.1.1. Objectifs

Évaluer les résultats des principales études concernant l'évaluation des performances de l'IMA au regard des recommandations de bonnes pratiques des tests

2.2.1.2. Critère de jugement

Nous avons utilisé la grille d'expertise selon la grille d'analyse STARD adaptée à l'analyse des performances diagnostiques des tests pour SCA et (chapitre 1.2.11). Nous avons également utilisé la grille de STARD sans adaptation.

2.2.1.3. Déroulement de l'étude

La recherche bibliographique a été réalisée par Medline en utilisant les mots clés suivants : acute myocardial infarction/OR acute coronary syndrome/OR myocardial infarction/or angina) and (IMA OR Ischemia modified albumin) limit to human and english langage.

Nous avons trouvé 239 articles référencés. Nous avons inclus dans notre analyse les études cliniques incluant l'analyse des performances diagnostiques de l'IMA chez les patients admis aux urgences, en pré hospitalier ou en cardiologie pour des douleurs thoraciques. L'ensemble des articles a été analysé en utilisant la grille par 3 experts. En raison de la précision des items, très peu de discordance a été retrouvée entre les experts

2.2.2. Résultats

Nous avons inclus 12 articles répondant aux critères et analysant les performances de l'IMA.

Les articles sont présentés dans le tableau 30.

Tableau 30 : Description des études dans les articles sélectionnés

AUC : aire sous la courbe, DT : douleur thoracique, Cut-off : valeur seuil

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
1 Hjotshoj 2010 Danemark (140)	107 pts DT sans ST+ Obj : capacité de l'IMA à prédire un IDM dans une population de DT/et comparaison aux autres marqueurs Prlvt : ACB test Cut-off 88,2. Dosage TnT, CKmb, myoglb, hFABP admission et h6 à h9 et 12 à 24h. Congélation -80° Conclusion : IMA comparée aux autres marqueurs ne montre pas de sensibilité et spécificité supérieures aux autres marqueurs	Cohorte Urgence mono centrique	Diagnostic d'IDM définition ESC cut off TnT >0,03ng/ml Prévalence 35/107	Cut-off 88,2 pour 95 ^{ème} percentile sur population saine Se 86(69-95) Spé 49(36-60) VPN 88(72-95) ROC 0,73 Cut off sur AUC 91UI/ml Se 71(53-85) Spé 65(53-75) VPN 82(69-91)	Pas d'information si les praticiens sont en aveugles des tests de référence et du test étudié Pas d'information sur qui fait le diagnostic d'IDM Prévalence élevée d'IDM Pas de notion de pts consécutifs et le nombre de pts éligibles Pas de justification du choix des critères d'exclusions ni du taux d'exclu Pas de calcul du nombre de pts Pas de test comparatif entre les marqueurs Pas d'apport additionnel des tests
2 Shen 2010 Chine (141)	137 SCA Obj : évaluer rétrospectivement l'utilité de l'IMA pour le diagnostic de SCA comparé à la Tnl Prlvt : IMA par ABSU (cut off 0.45 et Tnl cut off 0.1ng/ml. Dosage à l'admission (<3h après le début des symptômes), J1, J3 et J7 Conclusion : IMA peut être utile pour le diagnostic précoce de SCA	Rétrospective Urgence Mono centrique	Diagnostic rétrospectif de SCA sur les recommandations ACC/AHA 2002	Correctement classés IMA vs Tnl admission 81% vs 42% p<0,05 J1 95,6% vs 98,5 NS J3 85,4% vs 90,5% NS J7 62,8% vs 68,6%	Que des pts SCA Pas de notion d'aveugle des tests de référence Pas de description de la façon dont est fait le diagnostique Pas d'information sur la façon dont sont sélectionnés les pts Pas de justification du choix des critères d'exclusions Pas de calcul de performances de test Pas de calcul du nombre de pt Pas d'apport additionnel du test

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
3 Lyian 2009 Chine (129)	108 pts DT <12h et troponine normale Obj : comparer les performances combinées de l'IMA et l'hFABP pour le diagnostic de SCA Prlvt : à l'arrivée aux urgences et congelés à -80°/ACB test Conclusion : la combinaison de l'hFABP et de l'IMA est très effective pour la stratification du risque de SCA troponine négative	Cohorte Urgences Mono centrique	Diagnostic de non SCA par le médecin des urgences Prévalence 82 SCA : 43 IDM et 39 UA	AUC 0,876(0,78-0,97) Cut off 70,5 Se 89% Spé 81% VPP 94 VPN 70	Titre pronostic mais objectif diagnostique Diagnostic final de non SCA avec critère majorant le nombre de SCA Pas de test de référence Prévalence élevée de SCA Pas d'information sur le nbre de pts éligibles Pas de calcul du nbre de pts Pas de justification des critères d'exclusion Pas d'apport additionnel du test
4 Lyian 2008 Chine (104)	113 pts DT<12h Obj : comparer les performances de l'IMA et de la CRP pour le diagnostic de SCA Prlvt : à l'arrivée aux urgences et congelés à -80°/ACB test Conclusion: IMA permet un diagnostic précoce d'ischémie coronaire et améliore la se et la spé pour le diagnostic de SCA	Cohorte Urgences Mono centrique	Diagnostic de non SCA par le médecin des urgences Prévalence 37 IDM et 53 UA, 23 non coronaire	AUC 0,948(0,89-0,98) Pour un cut off à 70UI/ml Se 94,4 Spé 82,6 VPN 79,2	Diagnostic final de non SCA avec critère majorant le nombre de SCA Prévalence élevée de SCA Pas d'information sur le nbre de pts éligibles Pas de justification des critères d'exclusion Pas de calcul du nombre de pts Pas d'apport additionnel du test

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
5 Keating 2008 Angleterre (101)	<p>277 pts 2h<DT<8h avec ECG normal Obj : évaluer les performances diagnostiques de l'IMA+TnI à l'admission comme stratégie pour stratifier les pts à bas risque</p> <p>Prlvt : à l'arrivée IMA et TnI. TnI à H8 Index test : IMA et/ou TnI positive à l'admission Cut off IMA 86 UI /ml Congélation -20°</p> <p>Conclusion : Les performances de l'IMA ne sont pas suffisantes pour être un outil de stratification du risque de SCA aux urgences</p>	Cohorte Bi centrique Urgences	<p>Diagnostic d'IDM sur élévation de la TnI à H8 ($\geq 0,06\mu\text{g/l}$)</p> <p>Prévalence : 15% IDM non ST+</p>	<p>AUC IMA 0,512 Pour l'analyse combinée Se 98%(87-100) Spé 14%(10-19)</p>	<p>Peu de pts inclus dans 2 gros centres malgré le fait que les inclusions soient consécutives. Critères de STARD respectés Apport additionnel par rapport à la troponine Pas d'information sur qui pose le diagnostic Pas d'étude des performances par rapport à la valeur seuil de la courbe ROC mais « plate »</p>
6 Collinson Angleterre 2008 (103)	<p>538 pts sans comorbidités ni atcd coronariens ni DT atypique ni modification ECG</p> <p>Obj : évaluer si la combinaison de l'IMA+TnT peut être utilisée pour exclure précocement un IDM</p> <p>Prlvt : IMA à l'admission et congelé. TnT et CKMB à l'admission et à H2 si DT<12h et si >12h 1 seul Préltv Admission si TnT+ ou CKMB+ ou élévation entre les 2 Préltv. Si sortie épreuve effort et TnT72h et suivi</p> <p>Conclusion : la mesure à l'admission de la Tn associée à l'IMA peut être utilisée pour améliorer le triage aux urgences</p>	Cohorte Urgences mono centrique	<p>Diagnostic d'IDM non ST+ sur décision d'un sénior</p> <p>Prévalence : 37 IDM</p>	<p>Se 100%(91-100) Spé 35(30-39)</p> <p>IMA vs TnT Se calculée 49% vs 95% Spé calculée 35% vs 95%</p>	<p>Résultats positifs de l'étude dus à la troponine. Patients très sélectionnés à bas risque. Peu reproductible de la population des urgences Pas de réels critères d'inclusion Pas de date de début et fin Pas d'information si test en aveugle. Congélation à combien ? Méthodologie compliquée (rôle de la TnI) Cut off de la TnT différente dans la partie « analytical methods) Pas d'information du nbre de pts éligibles Pas d'apport additionnel du test Pas de justification des critères d'exclusions Pas de notion d'analyse en aveugle</p>

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (prlvt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
7 Abadie 2005 USA (100)	200 pts 69 volontaires, 78 DT sans élévation de la Tnl et 53 pts avec 1 ^{ère} tropo négative et cinétique positive. Prlvt : congélation -20°. Tnl négative si <0,5ng/ml et positive si >5ng/ml Conclusion : IMA améliore la prise en charge aux urgences quand elle est utilisée avec les autres marqueurs et dans l'angor instable	Cas/témoins Urgence Mono centrique	IDM	DT sans cinétique tropo vs cinétique + 0,89 Cut off 97U/ml se 98% et spé 45%	Objectif peu clair Aucune description de la méthodologie Pas de notion de patients éligibles Pas de critère d'inclusion hormis troponine positive idem pour critères d'exclusion Pas d'information sur qui a fait la catégorisation des pts Pas de définition IDM et seuil tropo imprécise Annoncée prospective ? Pas de calcul du nbre de pts Date de l'étude ? Pas d'apport additionnel du test
8 Sinha 2004 Angleterre (20)	208 pts DT<3h Obj : comparer les performances de l'IMA ; la TnT et l'ECG seuls et combinés pour le diagnostic de d'ischémie myocardique Préltv : à l'admission IMA, TnT et ECG ACB test congélation -20°. Cut off 85UI/ml TnT H0 et H8 cut off 0.05ng /ml Conclusion : IMA est plus sensible pour le diagnostic d'ischémie myocardique chez les patients avec DT	Cohorte Urgences Mono centrique	SCA avec IDM ST+ IDM non ST+ et UA (ESC/AHA) Définition de non SCA STARD guideline Référence : diagnostic de sortie Prévalence : 131 SCA dont 20 IDMST+, 26 IDMnonST+ et 85 UA	IMA vs ECG vs TnT vs combinées Se 82(74-88) vs 45(36-54) vs 20(13-28) vs 95(90-98) Spé 46(34-57) vs 91(82-96) vs 99(93-100) vs 42(30-53à UA vs IDM non ST+ vs IDMST+pour l'IMA Se 91(82-96) vs (69(48-86) vs 60(36-81)	Méthodologie répond aux critères STARD TnT juge et partie Patients éligibles non renseignés Prévalence élevée IC95% large pour IDMnonST+ et IDMST+

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (privt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
9 Roy 2004 Angleterre (24)	<p>131 DT<3h et ECG normal ou non contributif et TnT négative à l'admission</p> <p>Obj : évaluer l'utilité clinique de l'IMA chez les pts admis aux urgences avec ECG et TnT normales à l'admission</p> <p>Prélt : à l'admission ACB test congélation -70° TnT cut off 0.05 ng/ml Cut off calculé d'après la courbe ROC</p> <p>Conclusion : l'IMA est utile pour identifier les SCA chez les pts avec une DT typique mais un ECG normal</p>	Cohorte Urgences mono centrique	<p>SCA non ST+ après expertise (UA et IDMnonST+)</p> <p>Prévalence : 48.9% (48 UA et 16 IDMnonST+)</p>	<p>Cut off 93,5 UI/ml Se 75% et Spé 75% VPN 75,8 AUC 0,78(0,7-0,85)</p> <p>Pr cut off 85UI/ml se 90,6% Spé 49,3% VPN 84,6%</p> <p>Analyse multi variée avec IMA (85UI/ml) prédictive de SCA</p>	<p>Pas de nbre de patients éligibles Doute sur caractère consécutif des pts Pas de justification du choix des critères d'exclusion Forte prévalence des SCA Pas de calcul du nbre de pts Pas d'IC pour les performances sauf pour AUC Multi variée avec cut off du labo et pas celui déterminé par l'AUC Pas d'information sur analyse en aveugle</p>
10 Bhagavan 2003 USA (18)	<p>167 pts sans critères d'éligibilité 75 SCA+ 92 non SCA</p> <p>Obj : évaluer l'utilité de l'ABSU pour le diagnostic de SCA ; Prélt : description des mesures et CV très précise congélation -20°</p> <p>Conclusion : IMA peut être un outil utile pour le diagnostic d'ischémie</p>	Cohorte ? Urgences Mono centrique	Diagnostic de SCA sur les critères de l'ESC	<p>AUC 0,95(0,92-0,99) Se 88(78-94) et Spé 94(86-98) pour un cut off à 0,5 déterminé par la courbe ROC</p> <p>Pour IDM vs pas IDM AUC 0,66(0,53-0,79)</p>	<p>Pas de méthodologie de sélection des patients décrite Bonne description des mesures Pas de description du diagnostic de l'ischémie Pas d'apport additionnel du test Pas de calcul du nbre de pts</p>

Auteur date pays	Groupe de patient (pts), objectif (obj), modalité de prélèvement (privt) et conclusion de l'article	Type d'étude Lieu Nature du test	Critère de jugement Prévalence de la maladie	Résultat clés concernant l'h-FABP	Insuffisances
11 Christenson 2001 USA (17)	<p>224 SCA<3h TnI initiale négative + 109 pts sains</p> <p>Obj : habilité de l'ACB test à prédire une troponine positive à h6h24</p> <p>Préltv : admission et H6 H24 idem TnI. ACB test 2-8° sauf si >2 semaines alors congélation -20° Plusieurs types de Tn</p> <p>Conclusion : l'IMA a une VPN et une sensibilité élevées à l'admission pour prédire une troponine positive ou négative à H6 et H24</p>	<p>Cohorte Urgences Multicentrique</p>	<p>Troponine positive parmi les pts SCA</p> <p>35/224 troponine positives</p>	<p>AUC 0,78(0,70-0,86) Pour le cut off 75UI/ml Se 83(66-93) Spé 69(62-76) VPN 96(91-98) VPP33(24-44)</p>	<p>Le gold standard est le dosage positif de troponine. Il n'y a aucune information sur les patients inclus pour SCA La méthodologie ne semble pas prospective Pas de notion du nombre de pts éligibles Pas d'apport additionnel du test Pas de calcul du nombre de pts</p>
12 Bar-Or 2000 USA (19)	<p>139 pts 2 groupes : pts avec SCA (IDM et UA) et pts sans SCA Début symptômes(DT) <4h</p> <p>Obj : description d'une méthode de détection de l'IMA et résultats sur des pts des urgences</p> <p>Préltv : à l'admission et réfrigéré à 4° ABSU test <0.4 négatif</p> <p>Conclusion : IMA peut être un marqueur d'ischémie</p>	<p>Cas/témoins Urgences mono centrique</p>	<p>2 groupes avec diagnostic posé par urgentistes</p>	<p>Grpe1 vs grpe2 0,519 ABSU vs 0,316 p<0,001</p> <p>Se 96% Spé 92,5%</p>	<p>Etude de pilote Pas d'information sur les pts éligibles et la méthode de sélection Nombreux critères pour affirmer le diagnostic de SCA ou non SCA mais confus Pas d'étude de cohorte Pas d'étude de comparabilité des 2 groupes Pas d'étude des performances Pas d'apport additionnel du test Pas de calcul du nombre de pts</p>

Les principaux critères retrouvés dans les articles sont présentés dans le tableau 31 pour les items de notre grille et tableau 32 en utilisant exclusivement les items STARD.

Tableau 31 : Nombre d'articles répondant aux items de la grille d'évaluation

Item	N	Non Renseigné
Les objectifs sont clairement définis	12	
Méthodologie		
Test quantitatif	12	
Test étudié comparé à un test de référence	6	
Si oui :		
Test de référence fiable, valide, déterminé a priori	6	
Examen biologique de référence		
Troponine	6	
CPKmb	2	
Myoglobine	1	
Autre	1	
Les praticiens sont en aveugle des résultats des tests	9	3
Les praticiens sont en aveugle des tests de référence	4	2
Le critère de jugement (maladie) est		
Bien défini	11	
Diagnostic déclaré par le médecin	6	1
Expertise des dossiers à posteriori	4	2
Si oui décrite	1	
Si oui > 1 expert	1	2
Définition du groupe malade	12	
Syndrome coronaire aigu	9	
Infarctus du Myocarde	12	
ST+	7	1
Non ST+	11	1
Angor instable	9	
La fréquence de la maladie dans l'échantillon étudié correspond aux données épidémiologiques connues	1	
Mode de Sélection des patients		
Décrite	8	
Patients consécutifs	3	7
Nombre de patients éligibles renseigné	0	
Prospectif	10	
Lieu d'inclusion défini	12	1

Préhospitalier	0	
Urgences	12	
Cardiologie	0	
Autre	0	
Critères d'inclusion/exclusion		
Critères d'inclusion décrits	8	
Critères d'exclusion décrits	9	
Chaque critère d'exclusion est justifié dans l'article	1	
Y-a-t-il le taux d'exclu/à l'échantillon initial	6	
Y-a-t-il une capacité d'utilisation du test en pratique quotidienne aux urgences auprès d'une population peu sélectionnée	2	
Effectif		
<100	0	
100-200	8	
200-500	2	
500-1000	1	
Analyses statistiques		
Un nombre de sujets nécessaire est calculé a priori	2	
Les caractéristiques diagnostiques du test sont calculées ou calculables	12	
Courbe ROC (quanti)	8	
Recherche du seuil décisionnel	7	1
Etude des performances à partir de la valeur seuil définie	7	1
Sensibilité	11	1
Spécificité	10	1
VPP	5	1
VPN	8	1
RV	0	
Y-a-t-il un calcul d'intervalle de confiance ?	7	
Les résultats sont analysés en aveugle	2	9
Y-a-il une évaluation de l'apport additionnel par rapport aux critères diagnostiques habituels	3	1
Y-a-t-il un épidémiologiste parmi les auteurs ?		9

Tableau 32 : Nombre d'articles répondant aux critères de STARD

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

16	Rapporte combien de patients ont eu les critères d'inclusion, combien ont ou n'ont pas eu les tests étudiés ou standards ou les 2 ; décrire pourquoi les patients n'ont pas eu les tests (flow diagramm)	2
17	Rapporte le délai entre le test étudié et le test de référence et si des traitements ont été réalisés entre la réalisation des deux tests	2
18	Rapporte la distribution de la sévérité de la maladie chez ceux avec la maladie étudiée et les autres diagnostics chez ceux sans la maladie	2
19	Rapporte une analyse croisée entre les résultats des tests étudiés (incluant les résultats indéterminés ou manquants) par les tests de référence ; pour les résultats continus, rapporter la distribution des résultats des tests par les résultats des tests de référence	4
20	Rapporte tout évènement indésirable à partir des tests étudiés ou standard	1
21	Rapporte les performances diagnostiques et les mesures d'incertitudes (95 CI)	6
22	Rapporte comment sont utilisés les résultats indéterminés, les valeurs manquantes, les valeurs aberrantes	1
23	Rapporte l'estimation de la variabilité des résultats des performances entre les experts, les centres ou les sous groupes de participants	2
24	Rapporte les tests de reproductibilité s'ils sont faits	7
25	Discute l'application clinique des résultats	8

2.2.3. Synthèse et discussion des résultats

Deux articles ont déclaré dans leur méthodologie répondre aux critères préconisés par le groupe STARD. Seulement 2 articles utilisent les termes « sensitivity, specificity ou accuracy » dans les mots clés, le titre ou le résumé.

Les tests

La plupart des articles détaille de façon précise la façon dont est réalisé le dosage de l'IMA. La moitié des études compare l'IMA à la troponine. Aucune étude n'a rapporté le problème technique que nous avons retrouvé avec l'IMA, à savoir l'instabilité du dosage nécessitant une congélation à -80°C.

Le critère de jugement

La façon dont le diagnostic de SCA et/ou d'IDM a été posé n'est pas bien décrite dans la plupart des articles, même dans les articles les plus récents.

Seules quatre études rapportent une expertise de dossiers, dont une seule est décrite. Pour les autres articles, la façon dont est fait le diagnostic et qui le fait est flou.

Deux études ont utilisé des critères diagnostiques de non SCA et déduisent le nombre de SCA si le diagnostic de non SCA n'a pas été formel. (104, 129). Or, on sait que la majorité des non SCA n'a pas de diagnostic formel et la majorité des patients n'a pas de diagnostic à la fin de sa prise en charge. Aussi, on peut supposer que dans le groupe SCA, des non SCA ont été inclus, diminuant le nombre de faux positifs.

Quatre études ont réalisé les tests chez des populations de SCA et ont comparé les résultats à un groupe contrôle de sujets sains (17-19, 141). Les performances du test sont donc mesurées dans des conditions idéales avec des groupes malades/non malades bien distincts.

Les articles sont tous récents et utilisent la nouvelle définition de l'IDM de l'ESC avec la troponine incluse dans la définition. Malgré cela, comme pour l'h-FABP, les articles comparent les performances de l'IMA à celles de la troponine. Cela devrait majorer les performances de la troponine.

Dans ces articles, la prévalence de SCA ou d'IDM est élevée, majorant les performances de l'IMA.

La population sélectionnée

Toutes les études ont été réalisées aux urgences. Les critères d'inclusions sont souvent flous et on a du mal à savoir comment la population a été sélectionnée et sur quels critères.

Comme nous l'avons dit précédemment, 4 études ont sélectionné leurs patients a priori pour calculer les performances du test.

Les patients ne sont consécutifs que dans trois études et aucune étude ne rapporte le nombre de patients éligibles. On peut supposer que les patients sont sélectionnés. Dans une étude, les critères d'exclusion sont très nombreux et, particulièrement, toutes les situations à risque de faux positifs (103).

Les analyses statistiques

L'effectif des études est souvent faible et seulement une étude a un nombre de patients calculé a priori.

Cinq études n'ont pas d'intervalle de confiance. Trois études seulement ont recherché un apport additionnel de l'IMA

Dans la plupart de ces articles, le principal problème est l'absence de critères précis de sélection des patients et l'absence d'information sur les patients éligibles.

De la même façon, la catégorisation des patients pour le critère de jugement n'est pas bien renseignée. Ces deux écueils rendent difficile l'extrapolation à une population tout venante.

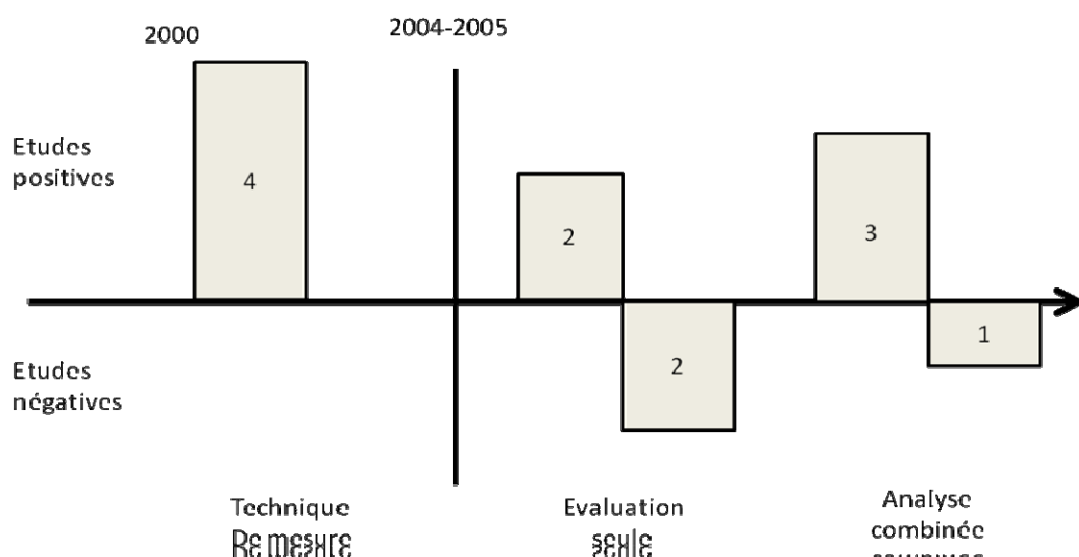
Analyse temporelle

Les 3 premières études et l'étude d'Abadie ont surtout un intérêt pour la description des méthodes de mesure de l'IMA (Figure 25) (17-19, 100). Les études ultérieures ont analysé les performances de l'IMA chez des patients dans des sous groupes sans comorbidités pouvant interférer avec le test ou des analyses statistiques sans analyse de l'incertitude (IC95%).

Ces études répondent aux phases 1 à 3 de Nierenberg mais pas à la phase 4 (inclusion de comorbidités appropriées) (139). Les études de cohortes n'ont pas inclus tout le spectre de patients représentant la population cible.

Méthodologiquement, l'une des études répondant aux critères de STARD, même si elle n'a probablement pas inclus des patients consécutifs, a un résultat négatif (101). La deuxième étude est positive mais avec une analyse combinée avec la troponine (20).

Figure 25 : Analyse temporelle des articles concernant l'IMA



2.3. Discussion générale

La méthodologie rapportée dans les articles des performances des tests est très imparfaitement décrite. Très peu d'études ont utilisé les critères de STARD recommandés dans la littérature médicale.

D'une façon générale, la méthodologie utilisée dans ces articles ne permet pas d'extrapoler les résultats à la population que l'on prend en charge habituellement en urgence pré ou intrahospitalière. Les patients sont souvent très sélectionnés avec des IDM très étendus, sans co morbidités pouvant interférer avec les performances du test. Dans notre étude, les patients sont plus représentatifs de la population cible et ont un spectre de la maladie étendu. Les patients avec un SCA ST+ ont été exclus car les marqueurs ne sont pas utiles pour le diagnostic. Ainsi la sévérité de la maladie est plus faible et, dans ce cas, les tests sont apparus moins performants.

Les premiers articles servent surtout à décrire la technique du test et les populations malades/non malades sont sélectionnées a priori comme saines ou avec un IDM.

L'analyse critique des articles concernant les performances de l'h-FABP n'est pas, toutefois, complètement similaire aux résultats de l'analyse critique concernant l'IMA.

On voit que pour l'h-FABP, on peut mettre en évidence un facteur de temporalité avec des résultats différents après l'utilisation de la définition la plus récente de l'IDM. La troponine, utilisée dans la définition de l'IDM, a permis de diagnostiquer plus d'IDM qu'auparavant et a rendu sa comparaison à d'autres marqueurs plus difficile. La solution adoptée dans les études les plus récentes a été de développer une approche combinée et d'associer troponine et h-FABP.

Pour l'IMA, les articles sont plus récents et ont utilisé la nouvelle définition de l'IDM mais l'analyse critique de la méthodologie des articles ne permet pas de dégager vraiment une temporalité dans les résultats des études. Les premières études ont surtout développé la description de la technique du test au détriment de la description de la sélection de la population. Peu d'études ont étudié les performances de l'IMA seule et, l'étude des performances en association avec d'autres marqueurs a été la plus souvent réalisée.

Sur les 35 articles analysés, seuls cinq recherchent une utilité du marqueur dans la démarche clinique.

On peut reprocher au groupe STARD de n'avoir axé ses recommandations que sur les valeurs intrinsèques et extrinsèques des tests et de ne pas avoir donné de recommandations sur la nécessité d'évaluer l'utilité des tests. Toutefois, ces recommandations permettent d'homogénéiser la méthodologie rapportée dans les articles et d'analyser plus rigoureusement les résultats des différentes études.

Il est à noter qu'actuellement aucune réglementation n'existe pour valider ou non l'utilisation de tel ou tel marqueur dans la pratique clinique. Aucune « autorisation de mise sur le marché » similaire à ce qui existe pour les médicaments n'a été mise en place pour permettre de transférer les résultats de la recherche vers le système de soins.

Les phases d'évaluation décrites par Nierenberg pourraient être utilisées pour valider l'utilisation d'un marqueur même si, seule la phase V est une étude de cohorte (139). Ces phases permettraient, de façon simple, en sélectionnant des groupes de patients adaptés, d'évaluer pas à pas l'intérêt d'un marqueur avant une étude de cohorte. Les critères de STARD valideraient, quant à eux, la méthodologie de l'étude de cohorte.

CONCLUSION GÉNÉRALE et PERSPECTIVES

La démarche diagnostique en médecine d'urgence permet de préciser rapidement le pronostic, de débiter les traitements adéquats et d'orienter les patients en aval des urgences dans la structure appropriée à leur pathologie et leur gravité, ou à leur domicile avec des conseils de suivi. De nombreux marqueurs sont développés et proposés pour améliorer la stratégie diagnostique de SCA.

A partir de l'étude princeps sur l'évaluation des performances diagnostiques de deux nouveaux marqueurs cardiaques, l'IMA et l'h-FABP, nous avons pu aborder la problématique de l'analyse des performances diagnostiques des tests sur le plan de la méthodologie générale et de la transposition des résultats des études rapportées dans la littérature médicale à une population avec un spectre de la maladie se rapprochant de la population cible rencontrée dans la pratique clinique.

La méthodologie générale de l'analyse des performances des tests est riche. Les études évaluent le plus souvent les tests sur les valeurs de sensibilité ou de spécificité dans des populations où malades et non malades sont bien dissociés sans co morbidité pouvant interférer avec les performances des tests et avec des patients présentant des maladies sévères.

Très peu d'études analysent l'apport réel de ces tests à la pratique clinique sur des populations très similaires à celles rencontrées dans la pratique en les intégrant dans un modèle de prise en charge ou en utilisant les méthodes de reclassification des patients.

Dans notre première étude, nous n'avons pas trouvé que l'IMA était associée au diagnostic de SCA non ST+. L'h-FABP, quand il est introduit dans un modèle de prise en charge diagnostique habituelle, n'apparaît pas, dans le modèle, comme une variable indépendante associée pour le diagnostic de SCA non ST+ (7). Nous avons évalué l'intérêt d'un dosage quantitatif pour le dosage de l'h-FABP sans retrouver d'amélioration des performances du test.

Nous avons appliqué également cette méthodologie à l'hyperglycémie dans une deuxième analyse. Bien qu'apportant une information supplémentaire au modèle initial, la comparaison des courbes ROC n'a pas montré, non plus, une amélioration de l'utilité clinique. La méthodologie utilisée aurait nécessité de ces tests qu'ils soient très fortement associés au diagnostic final pour avoir un intérêt clinique.

La méthodologie utilisée dans notre étude ne répond pas à tous les critères de bonnes pratiques (critères de STARD) mais a tenté de s'en approcher. Par contre, elle se situe dans la dernière phase d'évaluation telle que décrite par Nierenberg et à la phase 3 selon Sackett (74, 139). La population est similaire à celle rencontrée en pratique clinique, a inclus des patients de faible gravité d'IDM pour lesquels le test est utile et a analysé l'apport additionnel du test.

Nous avons cherché à analyser pourquoi nos résultats étaient différents de ceux de la littérature. Nous avons voulu vérifier l'évolution des méthodes des études publiées au cours du temps.

Nous avons analysé la validité méthodologique des articles sur les performances de l'IMA et de l'h-FABP et évalué quels étaient les biais et limites de ces études qui présentent des résultats en faveur de l'utilisation des tests.

Les premières études sont réalisées sur des populations sélectionnées a priori et se situent dans les premières phases d'évaluation de Nierenberg et Sackett (74, 139). Les études de cohorte nécessitent l'utilisation une évaluation méthodologique précise.

Une méthodologie d'évaluation des études diagnostiques (STARD), développée par le groupe Cochrane, a été proposée ces dernières années mais n'est pratiquement pas appliquée dans les publications que nous avons analysées. Nous avons utilisé une grille pour la lecture critique des articles adaptée de celle des recommandations STARD pour le diagnostic de SCA. Nous avons montré que les populations étaient le plus souvent très sélectionnées, avec des populations qui n'étaient pas celles qui intéressent le clinicien. Ainsi, inclure des SCA ST+ parmi les SCA n'a pas d'intérêt puisqu'il n'est pas nécessaire de faire un test biologique pour ces patients. Mais cela majore les performances des tests car la pathologie est plus sévère et donc induit une variation des performances. La modification de la définition de l'IDM en 2000 a modifié également l'intérêt des nouveaux biomarqueurs comparés à la troponine qui fait partie intégrante de cette nouvelle définition.

La méthode d'évaluation utilisant les critères de STARD est peu utilisée en règle générale dans la littérature sur les performances des tests. En 2006, une évaluation de l'utilisation de cette grille de STARD a été réalisée. Elle a montré que les items STARD étaient retrouvés dans 12% des articles des journaux qui avaient publiés les recommandations en 2000 et 14% en 2005, ce qui représente une augmentation modérée non significative (OR 1,81 IC95% 0,61-3,01) (142). Cette grille permet pourtant d'éviter la majorité des biais

connus et de pouvoir évaluer si les résultats sont transposables aux populations de malades que prennent en charge les cliniciens.

Les limites méthodologiques des études de performances des tests expliquent probablement la cinétique d'évolution d'un test dans la littérature médicale. Les premières études servent à valider la mesure biologique des tests puis les tests sont utilisés dans des populations très sélectionnées. In fine, l'utilisation du test dans les populations de patients similaires à ceux vus en pratique clinique avec des méthodologies plus rigoureuses entraînent souvent des résultats négatifs et la disparition naturelle des tests. Le respect des règles d'évaluation des tests permettrait, probablement, de réduire le nombre de marqueurs inutiles. Une évaluation de cette évolution des tests nécessiterait une étude plus approfondie associée à une évaluation médico économique du développement de ces tests, voire au développement d'une véritable réglementation à l'utilisation de ces bio marqueurs.

La création d'une « banque des protocoles » permettrait de connaître l'ensemble des études menées sur les marqueurs, leur méthodologie, le nombre d'études publiées et de pouvoir connaître les motifs de non publication de celles non publiées.

Plusieurs axes de travaux restent à développer dans le domaine de la médecine d'urgence pour le diagnostic de syndrome coronarien

- Développer des scores prédictifs de SCA permettant d'avoir une probabilité pré test utile et reproductible. Nous avons pu confirmer, dans notre étude, le fait que les facteurs de risque ne sont pas utiles à la démarche diagnostique bien que les cliniciens continuent toujours à les intégrer à leur stratégie diagnostique pré test de façon empirique (115).
- Evaluer l'utilité des tests en utilisant la méthodologie de reclassification des patients.
De façon générale, la démarche clinique et biologique classique a déjà une bonne pertinence diagnostique et il faudrait un test réellement novateur pour modifier cette pertinence. Les méthodes de reclassifications permettent de montrer l'intérêt des marqueurs avec une mesure de l'association plus faible que celle nécessaire pour montrer une différence entre les aires sous la courbe.
- Analyser et comprendre les mécanismes de l'évolution temporelle de ces tests dans le but de proposer une méthodologie d'évaluation et de rationalisation des marqueurs
- Evaluer l'apport médico économique d'une telle démarche.

PUBLICATIONS

Clinical Assessment of Ischemia-modified Albumin and Heart Fatty Acid-binding Protein in the Early Diagnosis of Non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department

Sandrine Charpentier, MD, Jean Louis Ducassé, MD, Maxime Cournot, MD, Françoise Maupas-Schwalm, MD, PhD, Meyer Elbaz, MD, Cécile Baixas, MD, Henri Juchet, MD, Thierry Lang, PhD, and Dominique Lauque, MD

Abstract

Objectives: Heart fatty acid-binding protein (h-FABP) and ischemia-modified albumin (IMA) have recently been evaluated, but to the best of our knowledge, no study has reported an analysis of these two markers for the detection of early myocardial infarction and myocardial ischemia in a large cohort of consecutive patients presenting to an emergency department (ED). This study evaluates the diagnostic accuracy and the clinical utility of h-FABP and IMA for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (ACS) diagnosis in the first hour of management in an ED.

Methods: In a prospective 11-month study, 677 patients admitted to the ED with chest pain and suspected non-ST-segment elevation ACS were enrolled. On presentation, blood samples were obtained for the measurement of the biomarkers h-FABP (immunodetection with CardioDetect) and IMA (albumin cobalt-binding test). Two physicians, blinded to the results of the markers, independently categorized patients as having or not having non-ST-segment elevation ACS.

Results: Of the 677 patients who were prospectively recruited, non-ST-segment elevation ACS was diagnosed in 185 (27.3%). While IMA was not predictive of the ACS diagnosis (odds ratio [OR] = 1.23; 95% CI = 0.87 to 1.81), h-FABP was predictive of ACS diagnosis (OR = 4.65; 95% CI = 2.39 to 9.04) with specificity at 96.8% (95% CI = 95.4% to 98.1%) and sensitivity at 13.5% (95% CI = 10.9% to 16.1%). However, h-FABP did not add significant additional information to a predictive model that included the usual diagnostic tools for non-ST-elevation ACS management ($p = 0.40$).

Conclusions: In this study on a large cohort of patients admitted to an ED for chest pain, IMA and h-FABP did not provide valuable information for ACS diagnosis.

ACADEMIC EMERGENCY MEDICINE 2010; 17:27-35 © 2010 by the Society for Academic Emergency Medicine

Keywords: acute coronary syndrome, emergency, heart fatty acid-binding protein, ischemia-modified albumin

From the Emergency Department, Purpan University Hospital (SC, HJ, DL), Toulouse; INSERM 558 Toulouse University (SC, MC, TL), Toulouse; the Service d'Aide Médicale Urgente, Toulouse University Hospital (JLD), Toulouse; the Department of Epidemiology, Val d'Ariège Hospital (MC), Foix; the Department of Biochemistry and Team 10 u858 I₂MR IFR31, Rangueil University Hospital (FM), Toulouse; and the Department of Cardiology, Rangueil University Hospital (ME, CB), Toulouse, France.

Received April 29, 2009; revisions received June 25 and July 16, 2009; accepted July 18, 2009.

Presented at the SAEM annual meeting, New Orleans, May 14-17, 2009.

This work was supported by a grant from the Clinical Research Hospital Program from the French Ministry of Health (PHRC 2005).

This work was sponsored by the University Hospital of Toulouse for regulatory and ethic submission (No. 02 016 01).

Clinicaltrials.gov Identifier: NCT00714298.

Address for correspondence: Sandrine Charpentier, MD; e-mail address: charpentier.s@chu-toulouse.fr.

Reprints will not be available.

Data suggest that the incidence of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (ACS) is higher than that of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and that the mortality after 6 months is comparable.¹ However, the diagnosis is more difficult to establish than for STEMI.¹ Early diagnosis of non-ST-elevation ACS remains difficult for patients seen in the emergency department (ED) with symptoms of acute chest pain, and consequently some patients are erroneously discharged.²⁻⁶ The usual biomarkers (i.e., troponin, myoglobin) are sensitive and specific for the detection of myocardial necrosis, but show a greater rise approximately 3 to 6 hours after the onset of myocardial cell injury, and thus patients may wait before they are diagnosed and treated in the ED.^{7,8} Moreover, the usual biomarkers may not rise during reversible myocardial ischemia, and other diagnostic tools (stress testing, echocardiography, etc.) are not routinely available in the ED.⁹ Patients often need such investigations after ED discharge.

Recently, new markers have been assessed for ACS diagnosis. The heart fatty acid-binding protein (h-FABP) is a low-molecular-weight cytoplasmic protein that represents 10% of the cytosolic proteins of cardiac myocytes. It is released from the myocardium into the circulation within 1 hour after myocardial cell damage. Its concentration in blood peaks within 6 to 8 hours and decreases within 24 to 36 hours.^{10,11} h-FABP has proven to be an early marker for the detection of myocardial infarction (MI), better than myoglobin and troponin for very early detection.¹¹⁻¹⁵ It also could be a sensitive marker for minor myocardial injury in patients with unstable angina (UA).^{11,16,17} A novel qualitative test for the detection of h-FABP has recently been developed. CardioDetect (Point of Care Services, Ltd., Swindon, UK) is a one-step immunochromatographic point-of-care test that detects the presence of h-FABP at concentrations of 7 ng/mL or higher in whole blood using h-FABP-specific monoclonal antibodies.¹⁸ Some studies have shown that CardioDetect is a reliable point-of-care test for the early diagnosis of acute myocardial infarction (AMI).¹⁹⁻²¹ However, these studies were done in a population with STEMI and considerable myocardial damage.¹⁹⁻²²

Ischemia-modified albumin (IMA) is another new biologic marker of ACS. Myocardial ischemia changes the structure of the N-terminus of serum albumin such that it reduces its binding capacity for transitional metals such as cobalt. This alteration can be measured by the albumin cobalt-binding (ACB) test.^{23,24} Several studies have shown that IMA is an early sensitive marker for the diagnosis of reversible ischemia.^{25,26} However, a recent study found frequent false-positive results and a low specificity with this test.²⁷

To the best of our knowledge, there is no study of the determination of these markers with a large cohort of patients admitted to the ED with chest pain similar to the population that most emergency physicians (EPs) see in their practice. Thus, the rule-out power of CardioDetect and ACB tests in patients with low ACS prevalence and minor myocardial damage needed further study. Our objective was to prospectively analyze the diagnostic accuracy and the clinical utility of h-FABP

and IMA for non-ST-segment elevation ACS diagnosis in the first hours of management of a large cohort of patients admitted to the ED.

METHODS

Study Design

This prospective multidisciplinary study was carried out from May 2006 to March 2007 in the ED of our University Hospital in collaboration with the cardiology and clinical chemistry departments. The study was supported by a grant from the Clinical Research Hospital Program from the Ministry of Health (PHRC 2005 N°0503408). It complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethical committee of the Toulouse University Hospital. Each patient gave written consent before participation.

Study Setting and Population

Patients admitted to the Toulouse University Hospital ED within 12 hours of the last episode of chest pain, and who were suspected of having ACS by the EP, were included. Exclusion criteria were age less than 18 years, ST elevation on a 12-lead electrocardiogram (ECG), evident traumatic cause of chest pain, skeletal muscle injury within 7 days, previous severe renal impairment, or severe communication problems making it difficult to obtain informed consent. Patients without chest pain and with dyspnea or anginal equivalents were also not included in this study.

Patients received a standard evaluation, including history, physical examination, and serial 12-lead ECGs. The treating physician prospectively enrolled patients after obtaining written informed consent, shortly after admission to the ED. Blood sampling for troponin (Advia Centaur, Bayer Diagnostics, Leverkusen, Germany) and study markers was carried out shortly after enrollment. This point was defined as Time 0 for troponin. Troponin I measurement was repeated 6 hours after admission. After enrollment, 10 mL of blood was collected and sent to the laboratory for biochemical analysis, including CardioDetect and ACB tests. Patients and the treating physician were blinded to the CardioDetect and ACB tests results. After 1 month, patients or their general practitioner were contacted via telephone by the research assistant who collated all major cardiac events including death, admission to hospital for ACS, results of cardiovascular diagnostic tests (ECG, ECG exercise stress testing, stress echocardiography, and coronary arteriography if necessary) during the 30 days following the first ED admission, and the discharge diagnosis of patients admitted to the hospital.

Study Protocol

The treating physician prospectively collected into a case report form (CRF) all the patient information: demographic data, medical history, cardiovascular risk factors and medications reported by the patient, chest pain characteristics, 12-lead ECG interpretation on admission and after 6 hours, results of troponin I measurement on admission and after 6 hours, cardiac medications administered, cardiologist consultations, and

ED diagnosis. Copies of the 12-lead ECGs and all patient notes were also collected.

The primary endpoint was a final diagnosis of non-ST-elevation ACS. At the end of the study a cardiologist and an EP independently reviewed the CRF, the ECG, the outcome, and all patient notes and assigned a final diagnosis of non-ST-elevation ACS or nonischemic chest pain (NICP). Physicians determining the outcome had access to all the hospital data, including the subsequent cardiac biomarker results and cardiac investigations.

Physicians were blinded to the results of the study markers. If the experts disagreed, another cardiologist reviewed all the clinical data and assigned a diagnosis without knowing the previous results. The final diagnosis was based on the agreement of any two reviewers.

Patients were considered to have ACS when a diagnosis of non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI) or UA was confirmed, based on current international guidelines.^{1,28,29} NSTEMI was diagnosed by the presence of symptoms of myocardial ischemia and an elevated level of troponin on serial testing according to the universal definition of MI.²⁸ An increased value for cardiac troponin was defined as exceeding 0.1 $\mu\text{g/L}$, the 99th percentile of a normal reference population for our clinical laboratory.²⁸ UA was diagnosed based on any one of the following criteria: suggestive history and clinical examination, dynamic ischemic ECG changes at presentation or during exercise, regional wall motion abnormality following stress echocardiography, positive radionuclide scan; stenosis greater than 70% on coronary angiography, admission for MI within 30 days, or death with no other definite cause during index hospitalization or within 30 days.²⁹ ECG was defined as ischemic by the presence of ST-segment depression ≥ 1 mm or T-wave inversion ≥ 1 mm in at least two concordant leads suggesting ischemia.

Major cardiac events, the results of cardiovascular diagnostic tests performed during the 30 days following the first ED admission, and the discharge diagnosis of patients admitted to the hospital were reported on the CRF. A random sample of 5% of the forms was assessed by the data and safety monitoring committee.

Method of Biologic Measurements

Blood samples were collected in the ED on patient admission and transported immediately to the biochemistry laboratory. All laboratory measurements were made without knowledge of the diagnosis. The CardioDetect test was performed immediately. Three drops of whole blood were applied on the test field. The test result was ready for interpretation after 20 minutes and was analyzed by the laboratory physician who did not know the clinical and other biologic results. The test was considered positive when two lines were visible through the test card window and negative when only the control line was stained.²² The positive threshold of the CardioDetect test is 7 ng/mL, in agreement with the manufacturer.

Ischemia-modified albumin was measured by the ACB test (Inverness Medical, Diagnostics Partner, Princeton, NJ), which is configured to run on the Roche Cobas MIRA Plus instrument (F. Hoffman-La Roche

AG, Basel, Switzerland). Red blood cells were immediately separated from the blood and the serum frozen at -80°C within 3 hours. The impact of freezing at -80°C on the assays was tested on a series of blood samples independently from the study and did not affect the determination of IMA. After thawing, all samples were handled according to the manufacturer's recommendations with an analysis within 3 hours. A value of >85 U/mL was taken as positive, as recommended by the manufacturer. This value was validated on a series of blood samples from healthy subjects under the conditions of the IMA assay used for our study.

Cardiac troponin I was determined with a quantitative immunoassay method on an Advia Centaur TnIc system (Bayer Diagnostics) used routinely by the biochemistry laboratory. An increased value for cardiac troponin was defined as exceeding 0.1 $\mu\text{g/L}$, the 99th percentile of a normal reference population for our clinical laboratory (coefficient of variation $\leq 10\%$).

Data Analysis

Based on the sensitivity and specificity reported in previous studies of IMA and h-FABP and our distribution of patients with ACS or NICP in the ED, we determined that a sample size of 700 patients would be necessary.^{19,30}

Statistical analyses were conducted using the STATA 10 software (StataCorp LP, College Station, TX). Statistics are reported as means with standard deviations and medians with interquartile ranges (IQRs). Means were compared using the Student's t-test for normally distributed data or the nonparametric two-sample Mann-Whitney rank sum test for data not fitting the assumption of parametric testing. Differences were considered significant if $p < 0.05$.

Classification agreement of the two experts was examined using the kappa test. The strength of the agreement was interpreted as good if the kappa value was between 0.61 and 0.80 and very good between 0.81 and 1.00.³¹ Sensitivity, specificity, positive predictive, and negative predictive values were calculated for the IMA measure and CardioDetect with 95% confidence intervals (CIs). Because duration of pain and NSTEMI versus UA diagnosis may modify the accuracy of h-FABP and IMA, a stratified analysis of these features was performed.

Positive and negative likelihood ratios (LR+, LR-) were calculated. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and calculation of the area under the curve was carried out to evaluate the ability of IMA values to correctly discriminate between those patients with ACS and those with NICP. Univariate analysis was performed to identify predictive factors of non-ST-elevation ACS diagnosis. If h-FABP and IMA were associated with ACS diagnosis in univariate analysis, a combined analysis of both markers was planned.

To assess if h-FABP and IMA detection provided additional information beyond the criteria usually used for non-ST-elevation ACS diagnosis in the ED, we tested two models. First, Model 1 included the usual immediately available data for the diagnosis of ACS: age, sex, cardiovascular risk factors (smoking status, hyperlipidemia, diabetes, family history of ischemia

heart disease, hypertension), previous coronary artery syndrome, clinical presentation with persistent chest pain, ischemic ECG abnormalities, and troponin measurement on admission. We have introduced in the multivariate, logistic regression analysis all the variables that are plausibly important based on theory, even if the p-value was inferior to 0.20 in the univariate analysis.³² We tested a second model (Model 2), including, in addition to the previous variables, our biologic tested markers, h-FABP and IMA, if they had revealed a clear interest as diagnostic markers of ACS in the previous univariate analysis. Odds ratios (ORs) were reported with 95% CIs. The Hosmer-Lemeshow test was used to assess goodness of fit if $p > 0.05$. A likelihood ratio test (assessing the difference between -2 log likelihood) was carried out between both models. We calculated and compared the area under the ROC curve for each model (significance was established at the 0.05 confidence level).

RESULTS

Characteristics of the Study Population

Seven hundred patients were enrolled over an 11-month period from 868 consecutive eligible patients; 168 eligible patients were missed. Among the 700 patients enrolled, 23 patients were excluded: missing

data (nine patients), chest pain evolving for more than 12 hours ($n = 5$), lack of freezing of blood samples within 3 hours ($n = 6$), and impossibility to measure one of the two markers ($n = 3$). Thus, the statistical analysis was performed on 677 patients.

The majority of patients were male (67%). The mean (\pm SD) age was 57 (\pm 17) years. A non-ST-elevation ACS was diagnosed in 185 patients (27.3%), including 99 (53.5%) with an increase of troponin I on serial testing (NSTEMI). UA was diagnosed after coronary catheterization in 45 patients or positive exercise testing or scintigraphy in nine patients. Other patients ($n = 32$) who did not undergo diagnostic testing were classified as having UA based on the clinical history. Additional diagnostic tests are shown in Table 1. Classification agreement between the experts for ACS status was 87.26% ($\kappa = 0.71$), considered to be good.³¹

Overall data according to the ACS status, including demographics; cardiac risk factors; clinical, ECG, and biologic characteristics; and additional diagnostic tests are listed in Table 1. Half of the patients (53%) had a resolution of their chest pain before ED evaluation. Among the data available on admission to the ED, factors associated with ACS diagnosis were age, patient-reported cardiovascular risks factors (including diabetes, hyperlipidemia, smoking status, and hypertension), previous coronary artery disease (CAD), ECG ab-

Table 1
Baseline Characteristics of the Patient Group Based on the Diagnosis of Non-ST-elevation ACS

Variable	ACS, n (%)	NICP, n (%)	p-value
Patients	185 (27.3)	492 (72.7)	
Age,* yr (\pm SD)	67.3 (\pm 15.3)	53.7 (\pm 15.5)	<0.001
Male	125 (67.6)	329 (66.9)	0.86
Risk factors			
Diabetes	39 (21.1)	46 (9.4)	<0.001
Hyperlipidemia	106 (57.3)	163 (33.2)	<0.001
Smokers	36 (19.6)	160 (32.7)	<0.01
Ex-smokers	71 (38.6)	132 (27.0)	<0.01
Hypertension	121 (65.8)	164 (33.4)	<0.001
Family history	63 (34.2)	147 (30.1)	0.29
Previous CAD	103 (55.7)	103 (20.9)	<0.001
BMI,* kg/m ² (\pm SD)	26.3 \pm 4.6	26.0 \pm 4.9	0.48
Delay from chest pain to management, minutes [median (IQR)]			
Time to inclusion	150 (90–230)	132 (84–240)	0.61
Time to blood taking	176 (104–260)	170 (104–270)	0.89
Total duration of chest pain	90 (45–180)	79.5 (30–180)	0.43
Admission presentation			
Persistent chest pain	79 (47.3)	207 (47.5)	0.97
ECG abnormalities	64 (34.6)	47 (9.6)	<0.001
Elevated troponin	55 (28.9)	8 (1.63)	<0.001
Markers			
IMA,* U/mL (\pm SD)	90.6 \pm 11.0	88.7 \pm 10.8	0.04
Elevated IMA	128 (69.2)	315 (64.0)	0.208
Elevated h-FABP	25 (13.5)	16 (3.25)	<0.001
Additional diagnoses testing			
ECG exercise testing	8	54	
Stress echocardiography	0	1	
Scintigraphy	8	23	
Coronary arteriography	123	55	

The BMI is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

*Mean \pm SD.

ACS = acute coronary syndrome; BMI = body mass index; CAD = coronary artery disease; ECG = electrocardiogram; h-FABP = heart fatty acid-binding protein; IMA = ischemia-modified albumin; NICP = nonischemic chest pain.

normalities, and elevated troponin measured on admission. The initial troponin value was elevated in 55 patients (28.9%) of the ACS group. Forty-four patients had an initial negative troponin assay and a subsequent positive assay 6 hours after presentation. In the NSTEMI group (99 patients), the initial median troponin level was 0.16 $\mu\text{g/L}$ (IQR = 0.1–0.71) and rose to 2.3 $\mu\text{g/L}$ (IQR = 0.61–9.34) 6 hours later. For 377 patients (55.7%), blood was collected within 3 hours after the beginning of the symptoms.

Among the 677 patients included, 611 were followed for 1 month. Among them, five died (two in the ACS group and three in the NICP group), and 15 patients were readmitted for ACS.

Main Results

Diagnostic Performance. The performance of IMA for ACS diagnosis is presented in Table 2. The mean of the IMA level was significantly higher in patients with ACS compared with patients with NICP diagnosis (90.6 U/mL vs. 88.7 U/mL; $p < 0.05$). However, we note that 65% of patients included in the current study had an IMA level exceeding 85 U/mL, regardless of the existence of ACS. Moreover, the percentage of patients with an increased IMA level was not statistically different between the ACS group (69.2%) and the NICP group (64%) ($p = 0.208$). The LR+ was 1.08. A ROC

curve was plotted for the IMA results (Figure 1). The area under the curve was 0.54 (95% CI = 0.49 to 0.59), with all the points lying fairly close to the diagonal line. Stratified analysis for chest pain duration or NSTEMI versus UA diagnoses did not significantly improve IMA performances.

The performance of h-FABP for ACS diagnosis is presented in Table 2. In the ACS group, 13.5% of patients had a positive CardioDetect result compared with 3.3% in the NICP group ($p < 0.001$). For the patients with a NSTEMI diagnosis, CardioDetect was positive for 21.2% of the patients, higher than in the NICP group (3.5%; $p < 0.0001$). CardioDetect sensitivity was slightly better for ACS evolving for more than 3 hours.

In the NSTEMI group, the median troponin level measured 6 hours after admission was higher for the patients with a positive CardioDetect (9.81 $\mu\text{g/L}$; IQR = 2.2–21.8) than for the patients with a negative CardioDetect (1.62 $\mu\text{g/L}$; IQR = 0.4–6.0). Because IMA performed poorly, the combined analysis of the performance of IMA and h-FABP added no incremental information to h-FABP (LR+ = 1.1; LR- = 0.75).

Predictive Value of Non-ST ACS Diagnosis. In a univariate analysis, a positive CardioDetect was associated with an ACS diagnosis (OR = 4.65; 95% CI = 2.39 to 9.04). IMA, for the cutoff of 85 U/mL, was not

Table 2
Performances of h-FABP and IMA, Measured on Admission to the ED for ACS in the Whole Population and in Patients Managed Within Three Hours of Symptoms and for NSTEMI

Populations	IMA, % (95% CI)	h-FABP, % (95% CI)	Troponin (95% CI)
Whole population (N = 677)			
Performances for ACS Dx			
Sensitivity	69.2 (65.7–72.7)	13.5 (10.9–16.1)	29.9 (26.4–33.3)
Specificity	35.98 (32.4–39.6)	96.8 (95.4–98.1)	98.4 (97.4–99.3)
PPV	28.9 (25.5–32.3)	61.0 (57.3–64.7)	87.3 (84.8–89.8)
NPV	75.6 (72.4–78.9)	74.8 (71.6–78.1)	79.9 (75.9–82.0)
LR+	1.08	4.15	18.38
LR-	0.85	0.89	0.71
Performances for NSTEMI Dx			
Sensitivity		21.2 (18.1–24.3)	56.1 (52.4–59.9)
Specificity		96.5 (95.2–97.9)	98.6 (97.7–99.5)
PPV		51.2 (47.5–55.0)	87.3 (86.0–88.6)
NPV		87.7 (85.3–90.2)	93.3 (92.3–94.3)
LR+		6.1	40.55
LR-		0.8	0.44
Performances for ACS Dx			
Chest pain < 3 hours (n = 377)			
Sensitivity		8.7 (5.8–11.5)	22.1 (17.9–26.3)
Specificity		96.3 (94.4–98.2)	97.8 (96.3–99.3)
PPV		47.4 (42.3–52.4)	79.3 (75.2–83.4)
NPV		73.5 (69.0–77.9)	76.7 (72.5–81.0)
LR+		2.36	10.06
LR-		0.95	0.80
Chest pain > 3 hours (n = 300)			
Sensitivity		19.8 (15.3–24.3)	40.0 (34.4–45.6)
Specificity		97.3 (95.4–99.1)	99.1 (98–100)
PPV		72.7 (67.7–77.8)	94.1 (91.4–97.8)
NPV		76.6 (71.8–81.4)	81.9 (77.5–86.3)
LR+		7.2	43.8
LR-		0.82	0.61

ACS = non-ST acute coronary syndrome; Dx = diagnosis; h-FABP = heart fatty acid-binding protein; IMA = ischemia-modified albumin; NPV = negative predictive value; NSTEMI = non-ST-elevation myocardial infarction; LR+ = positive likelihood ratio; LR- = negative likelihood ratio; PPV = positive predictive value.

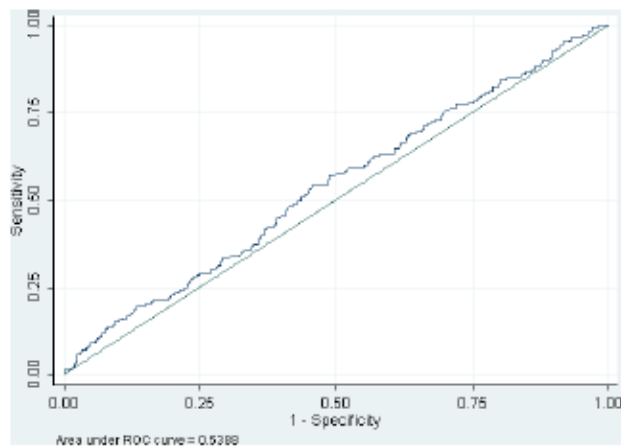


Figure 1. ROC curve for ischemia-modified albumin results. ROC = receiver operating characteristic.

associated with an ACS diagnosis and was not included in the logistic regression analysis (OR = 1.26; 95% CI = 0.88 to 1.81).

Model 1 includes routine data that are normally immediately available in the ED for the diagnosis of ACS (Table 3), and Model 2 includes the positive CardioDetect in addition to the previous variables (Table 3). The h-FABP increase, revealed by CardioDetect, was not significantly associated with non-ST-elevation ACS diagnosis (OR = 2.33; 95% CI = 0.91 to 5.96), and no statistically significant difference was found in Model 2 compared with Model 1 ($p = 0.08$). The Hosmer-Lemeshow tests for each model were not statistically significant (Model 1 $p = 0.96$ and Model 2 $p = 0.99$) attesting to the goodness of fit. The areas under the ROC curves were, respectively, 0.871 and 0.868 for Model 1 and Model 2 and were not significantly different (0.21).

DISCUSSION

The main result in this large ED cohort of patients with chest pain is that the diagnosis of ACS was not improved using IMA and h-FABP tests on admission. Because of the poor performance of IMA, we have not analyzed the performance of both markers together.

We found the sensitivity and negative predictive value of IMA measurements lower than in other studies. In those studies, the patients were not “all comers,” and the prevalence of ACS was unusually high in contrast to the real-life situation in a big city ED.^{25,30,33-35} We included in our study patients who were more representative of the population admitted to the ED with chest pain.³⁶ Contrary to previous studies, we studied patients with episodes of chest pain (persistent or not) suggesting a diagnosis of ACS to the EP, evolving within 12 hours.^{25,30,33} In a study by Collinson et al.,³³ patients with significant ECG changes, comorbidity requiring hospital admission, suspected or proven alternative source of chest pain requiring hospital admission, known CAD with unstable angina, and atypical clearly noncardiac chest pain were not included.³³ Thus, their patients were highly selected with a bias toward a high likelihood of an ACS diagnosis. Because the prevalence of ACS in our study was lower, the predictive values were not overestimated, and the results can be extrapolated to the general population.³⁶

We observed that for the majority of the patients, the IMA level was higher than 85 U/mL, the upper limit of normal recommended by the manufacturer. These findings were found both in the ACS and in the NICP groups. The conditions of blood sample handling were optimal (i.e., short time to blood sampling, serum frozen at -80°C) and had been tested under the same conditions before the study in healthy patients, and so this would not explain these different results. Previous

Table 3
Usual Factors Available for Non-ST-elevation ACS in the ED (Multivariate Analysis)

Variable	Model 1, OR (95% CI)	Model 2, OR (95% CI)
Age, yr	1.05 (1.03–1.06)	1.04 (1.03–1.07)
Male	1.15 (0.69–1.94)	1.17 (0.69–1.98)
Previous risk factor (referent no previous risk factor)		
Previous CAD	2.7 (1.66–4.34)	2.72 (1.66–4.47)
Hypertension	1.53 (0.91–2.56)	1.15 (0.90–2.53)
Undetermined hypertension status ($n = 2$)	2.92 (0.11–74.8)	3.00 (0.12–76.9)
Smoking		
No current or ex-smokers	1	1
Current smokers	1.43 (0.74–2.76)	1.45 (0.75–2.80)
Ex-smokers	1.60 (0.92–2.79)	1.61 (0.92–2.82)
Undetermined status ($n = 3$)	0.72 (0.032–16.02)	0.75 (0.03–16.76)
Hyperlipidemia	1.57 (1.00–2.48)	1.55 (0.98–2.44)
Diabetes	1.20 (0.65–2.20)	1.21 (0.65–2.22)
Family history	1.40 (0.86–2.28)	1.39 (0.85–2.26)
Undetermined family history status ($n = 52$)	0.60 (0.27–1.32)	0.59 (0.27–1.30)
Admission presentation		
Persistent chest pain	0.93 (0.59–1.48)	0.95 (0.60–1.50)
Undetermined persistent chest pain ($n = 74$)	0.66 (0.32–1.39)	0.67 (0.32–1.40)
ECG abnormalities	2.16 (1.26–3.72)	2.23 (1.29–3.82)
Elevated troponin	25.63 (10.92–60.14)	22.18 (9.27–53.11)
Elevated h-FABP		2.33 (0.91–5.96)

ACS = acute coronary syndrome; CAD = coronary artery disease; h-FABP = heart fatty acid-binding protein.

studies have also found IMA levels higher than 85 UI/mL in the NICP group.^{25,30,37} The test sensitivity was increased with a cutoff point of 85 UI/mL. According to other studies, the specificity of IMA for ACS detection is limited.^{25,30,33}

In our study, the ROC curve did not show a cutoff value to discriminate patients according to the presence of ACS. The curve points lay fairly close to the diagonal line with numerous true and false positives. Keating et al.²⁷ have reported the same results in the PRIMA study, and we conclude that the diagnostic accuracy of IMA does not support its use as an effective risk stratification tool for patients admitted with chest pain to the ED.

We found that h-FABP was more elevated in the ACS than in the NICP group and increased the probability of ACS by a factor of 4 and NSTEMI by a factor of 6. The CardioDetect specificity was elevated and higher than in other studies, presumably because patients with renal impairment or skeletal muscle injury who are at risk of false positive h-FABP were not included.^{11,21,38}

Unlike other studies that reported high sensitivity of h-FABP for early detection of MI, we found that the test sensitivity was too low to rule out patients with a diagnosis of ACS and NSTEMI.^{19,20} This result was not due to poorly collected samples or an inadequately performed test. The CardioDetect test was carried out and read by a laboratory physician immediately after blood sampling. This low sensitivity may come first from the fact that troponin-negative patients with UA were included in our study and represented 46.5% of ACS patients. In these patients, myocardial lesions due to ischemia are limited. In a prospective study of patients with suspected ACS in an ED, CardioDetect was positive in only 24% of patients presenting with UA.²⁰ Tambara et al.¹⁶ measured h-FABP levels in the serum and pericardial fluid of patients undergoing coronary artery bypass surgery. h-FABP levels were higher in the pericardial fluid but not in the serum of patients who presented with UA within the 24 hours prior to surgery, compared with other patients without acute myocardial ischemia. In another study, Nagahara et al.³⁹ reported four h-FABP-positive serum assays out of 13 patients with UA. We confirmed that CardioDetect is not a sensitive test for minor myocardial injury in patients with UA.

Another reason for the low CardioDetect sensitivity is that our NSTEMI patients did not have major myocardial necrosis. Patients with STEMI were excluded from the scope of this study because their initial evaluation relies more on ECG changes than biochemical markers. h-FABP sensitivity was high in prior studies, including 20% to 38% of STEMI.^{19,20} The moderate troponin increase found 6 hours after presentation in our NSTEMI patients, and their low 1-month mortality, also means that the myocardial injury was limited. h-FABP is a plasma marker that enables the size of the myocardial infarct to be estimated.⁴⁰ Thus, minor myocardial damage releases low amounts of h-FABP into the circulation, and the test sensitivity decreases in these situations.^{20,41}

High h-FABP sensitivity for AMI has been reported in populations selected for ACS risk.^{19,20,22} MI prevalence comprised between 35.0 and 64.1% in these studies, but was only 14.6% in our population. Almost half of the patients had no more chest pain on admission, and as mentioned in the previous paragraph, our patients with an ACS diagnosis had no major myocardial damage. Thus, our large patient cohort was more similar to the population that most EPs see in their practice than those of previous studies on h-FABP.³⁶

One study on a large cohort of 460 consecutive patients presenting with chest pain in an ED found a prevalence of 20.6% for patients with angina or AMI that was similar to ours.⁴² These authors concluded that h-FABP did not demonstrate the performance necessary to detect AMI significantly earlier than do the existing markers (myoglobin, troponin, and creatinine kinase MB isoenzyme).

Although CardioDetect had a limited sensitivity to detect cardiac ischemia or necrosis, we wondered if this highly specific test could provide additional information beyond the tools usually used for non-ST-elevation ACS diagnosis on admission to the ED. The criteria used for ACS diagnosis on admission were chosen according to the following: sex, age, previous cardiovascular risk factors, persistent chest pain, ECG abnormalities, and first troponin measurement on admission.^{1,43} The area under the ROC curve reflected a high discrimination of the model for ACS diagnosis. Adding h-FABP did not contribute to improving the ACS classification.

A study was recently published on the prognostic value of a combination of h-FABP and IMA in patients with ACS and normal troponin T values at presentation in the ED.⁴⁴ Sensitivity and specificity of these tests were, respectively, 89.0 and 80.8% for IMA, 82.9 and 80.8% for h-FABP, and 96.3 and 80.8% for the combination of IMA and h-FABP. The authors selected 108 patients with chest pain over 1 year in an ED of a university hospital in Beijing, China.⁴⁴ Every patient underwent coronary angiography: 52.7% had $\geq 70\%$ stenosis, and 6.5% had 50% stenosis. Eighty-two patients were classified in the ACS group. Thus, this study was conducted on a small and highly selected group of chest pain patients with obvious coronary lesions, and not in a large cohort of nonselected patients attending the ED for chest pain.

LIMITATIONS

The classification of patients into the ACS or NCIP groups was established by two experts according to standard recommendations used in other studies.³⁹ Although their agreement was high, it was not perfect. The diagnosis of unstable angina can be difficult, and diagnostic tests were done only for a minority of ACS troponin-negative patients after ED discharge. Thus, we cannot exclude that some true UA patients were misclassified. However, considering only the subgroup of NSTEMI patients did not improve the diagnostic performance of CardioDetect.

We were unable to enroll 168 of the 868 eligible patients (19.4%). We did not collect data on these

patients and do not know if they differed significantly from the enrolled population. h-FABP tests were measured using CardioDetect, essentially a qualitative test, and we do not know whether the results would be improved with quantitative immunochemical assays.

Another limitation was that the CardioDetect test was not repeated after admission to the ED. Patients often presented early in the ED, and the measurement of IMA and h-FABP only once, at admission may have significantly lowered the sensitivity of the test. Chan et al.¹³ have shown that a measurement of h-FABP 1 hour after an initial negative result improved the diagnostic accuracy.

CONCLUSIONS

In a large cohort of patients admitted to an ED for chest pain and suspected acute coronary syndrome, ischemia-modified albumin, and heart fatty acid-binding protein measurements were not able to exclude patients without ACS on admission. Despite a good positive likelihood ratio, the new CardioDetect test did not improve the classification of ACS and had poor potential for identifying the patients with cardiac ischemia and minor myocardial damage.

The authors thank the physicians and nurses participating in the study and John Woodley, who provided editorial support. They gratefully acknowledge the laboratory assistants of the Biochemistry Department and Jean-Marie Botella for technical assistance. The authors gratefully acknowledge the research assistants, Vanessa Houze-Cerfon and Sandrine Sperandio, and thank J. A. Edlow, MD (Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston), for his advice.

References

- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007; 28:1598-660.
- Ting HH, Lee TH, Soukup JR, et al. Impact of physician experience on triage of emergency room patients with acute chest pain at three teaching hospitals. *Am J Med*. 1991; 91:401-8.
- Tierney WM, Fitzgerald J, McHenry R, et al. Physicians' estimates of the probability of myocardial infarction in emergency room patients with chest pain. *Med Decis Making*. 1986; 6:12-7.
- Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med*. 2000; 342:1163-70.
- Collinson PO, Premachandram S, Hashemi K. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. *BMJ*. 2000; 320:1702-5.
- Storrow AB, Gibler WB. Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med*. 2000; 35:449-61.
- Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem*. 1999; 45:1104-21.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002; 23:1809-40.
- Hedges JR, Gibler WB, Young GP, et al. Multicenter study of creatine kinase-MB use: effect on chest pain clinical decision making. *Acad Emerg Med*. 1996; 3:7-15.
- Alhadi HA, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *QJM*. 2004; 97:187-98.
- Pelsters MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*. 2005; 352:15-35.
- Seino Y, Tomita Y, Takano T, Ohbayashi K. Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction: comparison between heart-type fatty acid-binding protein and troponin T tests. *Circ J*. 2004; 68:144-8.
- Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol*. 2004; 93:388-97.
- Ishii J, Wang JH, Naruse H, et al. Serum concentrations of myoglobin vs. human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1997; 43(8 Pt 1):1372-8.
- McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J*. 2008; 29:2843-50.
- Tambara K, Fujita M, Miyamoto S, Doi K, Nishimura K, Komeda M. Pericardial fluid level of heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) is an indicator of severe myocardial ischemia. *Int J Cardiol*. 2004; 93:281-4.
- Kathrukha A, Bereznikova A, Filatov V. Improved detection of minor ischemic cardiac injury in patients with unstable angina by measurement of cTnI and fatty acid-binding protein (HABP) [abstract]. *Clin Chem*. 1999; 45(A139).
- Chan CP, Sum KW, Cheung KY, et al. Development of a quantitative lateral-flow assay for rapid detection of fatty acid-binding protein. *J Immunol Methods*. 2003; 279:91-100.
- Ecollan P, Collet JP, Boon G, et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay. *Int J Cardiol*. 2007; 119:349-54.
- Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, Gonzalo FE, Sanchez MS, Oliva LI. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med*. 2008; 15:140-4.
- Liao J, Chan CP, Cheung YC, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein for on-site diagnosis of early acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2009; 133:420-3.

22. Alhashemi JA. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2006; 24:149-55.
23. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem.* 2001; 47:464-70.
24. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem.* 2003; 49:581-5.
25. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J.* 2004; 21:29-34.
26. Anwaruddin S, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lewandrowski EL, Lewandrowski KB. Ischemia-modified albumin improves the usefulness of standard cardiac biomarkers for the diagnosis of myocardial ischemia in the emergency department setting. *Am J Clin Pathol.* 2005; 123:140-5.
27. Keating L, Bengler JR, Beetham R, et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J.* 2006; 23:764-8.
28. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:2173-95.
29. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:e1-e157.
30. Roy D, Quiles J, Aldama G, et al. Ischemia modified albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol.* 2004; 97:297-301.
31. Altman D. *Practical Statistics for Medical Research.* London, UK: Chapman and Hall, 1991, pp 160-7.
32. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996; 49:907-16.
33. Collinson PO, Gaze DC, Bainbridge K, et al. Utility of admission cardiac troponin and "ischemia modified albumin" measurements for rapid evaluation and rule out of suspected acute myocardial infarction in the emergency department. *Emerg Med J.* 2006; 23:256-61.
34. Liyan C, Jie Z, Yonghua W, Xiaozhou H. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. *J Clin Lab Anal.* 2008; 22:45-9.
35. Pantazopoulos I, Papadimitriou L, Dontas I, Demestiha T, Iakovidou N, Xanthos T. Ischaemia modified albumin in the diagnosis of acute coronary syndromes. *Resuscitation.* 2009; 80:306-10.
36. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter study. *J Thromb Thrombolysis.* 1998; 6:63-74.
37. Abadie JM, Blassingame CL, Bankson DD. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. *Ann Clin Lab Sci.* 2005; 35:66-72.
38. Seino Y, Ogata K, Takano T, et al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med.* 2003; 115:185-90.
39. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, et al. Early positive biomarker in relation to myocardial necrosis and impaired fatty acid metabolism in patients presenting with acute chest pain at an emergency room. *Circ J.* 2006; 70:419-25.
40. Glatz JF, Kleine AH, van Nieuwenhoven FA, Hermens WT, van Diejen-Visser MP, van der Vusse GJ. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans. *Br Heart J.* 1994; 71:135-40.
41. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology.* 2003; 99:96-104.
42. Ghani F, Wu AH, Graff L, et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 2000; 46:718-9.
43. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J.* 2002; 23:1153-76.
44. Liyan C, Jie Z, Xiaozhou H. Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values. *J Clin Lab Anal.* 2009; 23:14-8.

Usefulness of initial glucose level to improve acute coronary syndrome diagnosis in the emergency department

Sandrine Charpentier,^{1,2} Maxime Cournot,^{2,3} Dominique Lauque,¹ Claire Girardi,⁴ Vincent Bounes,⁴ Meyer Elbaz,⁵ Jean Louis Ducasse⁴

¹Department of Emergency, Purpan University Hospital, Toulouse, France

²INSERM 558, Toulouse University, France

³Department of Epidemiology, Val d'Arège Hospital, Foix, France

⁴Service d'Aide Médicale Urgente, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

⁵Department of Cardiology, Rangueil University Hospital, Toulouse, France

Correspondence to

Sandrine Charpentier, Emergency Department, Purpan University Hospital, TSA 40031 Toulouse Cedex 9, France; charpentier.s@chu-toulouse.fr

Accepted 10 May 2010

ABSTRACT

Introduction The aim of the study was to analyse the incremental usefulness of high blood glucose level for non-ST elevation acute coronary syndrome (ACS) diagnosis in patients admitted to the emergency department (ED) for chest pain and suspected ACS.

Methods A post hoc analysis of a prospective, observational study of 11 months duration was carried out. Initial glucose levels were analysed in 672 consecutive patients admitted to the ED with chest pain and suspected non-ST elevation ACS. A cut-off glucose level (>140 mg/dl) for high glucose level diagnosis was defined. Based on hospital diagnostic test results, patients were classified as having non-ST elevation ACS by two independent physicians. The association and performance of high glucose level for ACS diagnosis were studied by univariate and multivariate analysis and receiver operator characteristic (ROC) curves.

Results Out of the 672 eligible patients who were recruited, 181 (26.9%) had a confirmed non-ST elevation ACS. The independent factors associated with a diagnosis of ACS were age, previous coronary artery disease, hyperlipidaemia, smoking status and glucose level >140 mg/dl (OR 1.98 95% CI 1.14 to 3.45). In addition to a predictive model that included the usual diagnostic tools for non-ST elevation ACS management, a glucose level >140 mg/dl added significant incremental information ($p=0.03$). However, the addition of blood glucose level >140 mg/dl to the conventional diagnostic tool resulted in small increases in the ability to classify ACS, as measured by the c-statistic (0.82, 95% CI 0.79 to 0.85).

Conclusion An initial serum glucose level >140 mg/dl is associated with non-ST elevation ACS in patients admitted to an ED for chest pain but added moderately to conventional tools used for ACS diagnosis.

Clinical trial number NCT00714298.

INTRODUCTION

Failure to diagnose patients with acute coronary syndrome (ACS) who present to the emergency department (ED) is a factor in poor prognosis.¹ Clinicians must distinguish ACS from all other causes of acute chest pain, otherwise appropriate and timely treatment may not be offered and patients may be discharged. Diagnosis of ACS is difficult, especially when patients have no ST elevation on a 12-lead ECG. Biochemical cardiac markers are very useful for the diagnosis of myocardial infarction (MI) but depend on the duration of the patient's symptoms and do not

show early increases, which creates a diagnostic challenge in the ED setting. Moreover, the performance of markers is limited in the diagnosis of unstable angina (UA).¹ Many risk stratification schemes have been proposed for patients with chest pain to diagnose ACS, but the initial impression of the treating clinician is often used based on immediately available tools such as medical history including traditional cardiovascular risk factors, physical examination and ECG results.² However, cardiovascular risk factors have a limited clinical value in clinical decision making.³ Finding new predictive factors for the diagnosis of non-ST elevation ACS (NSTEMI-ACS) may improve patient management, with treatments being started earlier.

Serum glucose could be a candidate for the improvement of ACS diagnosis since the prevalence of a high glucose level is high in patients with coronary artery disease.⁴ High glucose level on admission is also associated with short-term and long-term mortality and congestive heart failure in ACS.^{5,6}

Very few studies have assessed the usefulness of high glucose level in the diagnosis of NSTEMI-ACS.

The aim of this analysis was to investigate if a glucose level >140 mg/dl was associated with NSTEMI-ACS diagnosis on admission to an ED and whether its measurement improved the diagnosis of early NSTEMI-ACS compared with the conventional available diagnostic tools.

MATERIALS AND METHODS

Study design

Data were extracted from the original data set of a previously published prospective observational study which evaluated the diagnostic accuracy and the clinical utility of two new biomarkers for NSTEMI-ACS in the ED setting.⁷ The study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the University; each patient gave written consent before participation.

Selection of participants

This was a study conducted in an ED (35000 patients per year) of our University Hospital. All consecutive patients admitted to the ED with a primary complaint of chest pain evolving within 12 h and suspected of having ACS were included by the emergency physicians.

Exclusion criteria were: age <18 years, ST elevation on a 12-lead ECG, evident traumatic cause of chest pain, skeletal injury within 7 days, previous severe renal impairment or severe communication

problems. Patients presenting to the ED with chest pain were evaluated in the standard fashion including history, physical examination, serial 12-lead ECG and troponin I measurement at 0 and 6 h after admission.

Data collection and processing

Patient information was prospectively collected by the treating physician on a case report form (CRF): demographic data, medical history, previous cardiovascular risk factors, medications reported by the patients, chest pain characteristic, 12-lead ECG interpretation on admission and after 6 h, results of troponin I measurement on admission and after 6 h, cardiac medications administered, cardiologist consultation and ED diagnosis.

After 1 month, patients or their general practitioner were followed up by telephone by the research assistant. The following major cardiac events were reported on the CRF: death, admission to hospital for ACS, results of cardiovascular diagnostic tests (ECG, ECG exercise stress testing, stress echocardiography, coronary angiography if necessary) performed during the 30 days following the first ED admission, and the discharge diagnosis of patients admitted to the hospital.

The primary outcome measure was NSTEMI-ACS diagnosis. At the end of the study an independent cardiologist and an independent emergency physician reviewed the CRF, the ECG, the outcome, all the patients' notes and test results. They had access to all the hospital data including subsequent cardiac biomarkers and cardiac investigations. They assigned a final diagnosis of NSTEMI-ACS or non-ischaemic chest pain based on current international guidelines.^{9, 9} Myocardial infarction (NSTEMI) was diagnosed by the presence of symptoms of myocardial ischaemia and an elevated level of troponin on serial testing exceeding 0.1 µg/l, the 99th percentile of a normal reference population for our laboratory. UA was diagnosed based on any one of the following criteria: suggestive history, clinical examination, ECG results, additional cardiovascular diagnostic tests results, admission for MI within 30 days, or death with no other definite cause during the index hospitalisation or within 30 days. The two physicians making the diagnosis were blinded to the initial ED diagnosis. In the case of disagreement, another cardiologist reviewed all the clinical data and assigned a diagnosis without knowing the previous results. The final diagnosis was based on the agreement of any two reviewers.

Method of measurement

Initial glucose levels were measured in the ED prospectively according to local laboratory routine in venous plasma. We defined a cut-off of glucose values (140 mg/dl) based on the diagnostic criteria for impaired glucose tolerance during an oral glucose tolerance test proposed by the American Diabetes Association.¹⁰

ECG abnormalities were defined as ST-segment depression (>1 mm from J point) or T-wave abnormalities in at least two concordant leads.

Cardiac troponin I was determined with a quantitative immunoassay method on an ADVIA Centaur system used routinely by the biochemistry laboratory.

Persistent chest pain was defined as chest pain persistent on admission to the ED.

Data and statistical analysis

Statistical analyses were conducted using the STATA 10[®] software (StataCorp, College Station, Texas, USA). Data are reported as means with SD and medians with IQRs. Means were compared using the Student t test for normally distributed data

or the non-parametric two-sample Mann-Whitney rank sum test for data not fitting the assumption of parametric testing. Differences were considered significant if $p < 0.05$. Classification agreement of the two experts was examined using the κ test.

Univariate and multivariate analyses were performed to identify factors associated with ACS diagnosis. Variables with a p value < 0.20 in the univariate analysis were included in a backward stepwise, multivariate, logistic regression analysis. We have tested if an interaction term was significant in a two-variable model using a glucose level > 140 mg/dl and history of diabetes as predictors of ACS. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and positive and negative likelihood ratio (LR+, LR-) were calculated for a glucose level > 140 mg/dl.

To assess if a glucose level > 140 mg/dl provided additional information beyond the criteria usually used for ACS diagnosis, we compared the model with the usual immediately available data for the diagnosis of ACS (Model 1) and a model with variable blood glucose level > 140 mg/dl in addition to the previous variables (Model 2). We have introduced in the multivariate, logistic regression analysis all the variables that are plausibly important based on theory even if the p value was < 0.20 in the univariate analysis.¹¹

A likelihood ratio test (assessing the difference between $-2 \log$ likelihood) was carried out between both models.

ORs are reported with 95% CIs. The Hosmer-Lemeshow test was used to assess goodness of fit.

To assess clinical utility, the areas under the receiver operating characteristic curves (ROC) (c-statistic) were compared between each previously described model.¹²

RESULTS

Characteristics of the study subjects

Among the 677 patients included in the first study, a total of 672 patients were enrolled over an 11 month period. Blood glucose level measurement was not performed in five patients. The majority of patients were males. Their mean age was 57 years (SD 17). An ACS was diagnosed in 181 patients (26.9%) of which 87 (48%) had increased troponin I on serial testing. Classification agreement between the experts for ACS status was 87.26% ($\kappa = 0.71$).

A previous history of diabetes was known in 83 patients (12.4%) and was treated with insulin in 30 (36.1%) or oral antidiabetic agents in 53 (63.9%). Overall demographics, cardiac risk factors, clinical, ECG and biological characteristics according to ACS are listed in table 1.

Glucose levels

The median value glucose level at admission was 107 mg/dl (IQR 90–127). A glucose level > 140 mg/dl was found in 16.2% patients. In the univariate analysis, patients with an ACS had a threefold higher frequency of a glucose level > 140 mg/dl (OR 3.22, 95% CI 2.08 to 4.96). ACS diagnosis was associated with a serum glucose level > 140 mg/dl in patients without previous diabetes (OR 3.08, 95% CI 1.75 to 5.41) but was not associated in patients with previous diabetes (OR 1.98, 95% CI 0.78 to 5.03).

Predictive value

In order to identify whether this increased risk of NSTEMI-ACS was independent of other clinical variables, logistic regression analyses were performed including age, gender, previous coronary artery disease, cardiovascular risk factors including diabetes, persistent chest pain on admission, glucose level > 140 mg/dl and ECG abnormalities. No interaction was found

Table 1 Baseline characteristics of the patient group based on the diagnosis of non-ST elevation ACS

	ACS	Non-ACS	p Value
n	181 (26.9%)	491 (73.1%)	
Mean age (SD)	67.2±1.1	53.8±0.7	<0.001
Male	123 (67.9%)	328 (72.7%)	0.78
Risk factors			
Diabetes	37 (20.4%)	46 (9.4%)	<0.001
Hyperlipidaemia	102 (56.4%)	163 (33.3%)	<0.001
Smokers	36 (19.6%)	160 (32.7%)	<0.01
Ex-smokers	71 (38.6%)	132 (26.0%)	<0.01
Hypertension	117 (65.0%)	164 (33.5%)	<0.001
Family history	61 (33.9%)	147 (30.1%)	0.49
Previous CAD	101 (55.8%)	102 (20.8%)	<0.001
Presentation on admission			
Persistent chest pain	78 (47.6%)	207 (47.6%)	0.99
ECG abnormalities	63 (34.8%)	47 (9.6%)	<0.001
Elevated troponin	55 (30.4%)	8 (12.7%)	<0.001
Median glucose level (mg/dl) (25th to 75th percentile)	116 (100–149)	105 (96–123)	<0.001
Glucose level >140 mg/dl	53 (29.3%)	56 (11.4%)	<0.001

ACS, acute coronary syndrome; CAD, coronary artery disease.

between previous diabetes and glucose level >140 mg/dl on admission for ACS diagnosis ($p=0.42$). Given that we did not find any interaction, the interaction term was not introduced in the model.

Independent factors associated with a confirmed diagnosis of NSTEMI-ACS were age (OR 1.04, 95% CI 1.03 to 1.06), previous coronary artery disease (OR 2.38, 95% CI 1.54 to 3.67), previous hyperlipidaemia (OR 1.63, 95% CI 1.08 to 2.45), smoking status (ex-smokers OR, 1.77 95% CI 1.09 to 2.88; current smokers OR 1.92, 95% CI 1.08 to 3.44), glucose level >140 mg/dl (OR 1.93, 95% CI 1.18 to 3.13) and ECG abnormalities (OR 3.35 95% CI 2.07 to 5.42). Diabetes was not associated with ACS diagnosis after adjustment for other variables. Conversely, glucose level >140 mg/dl was associated with ACS diagnosis. The Hosmer–Lemeshow test was not statistically significant ($p=0.84$), indicating a good fit.

Performance for diagnosis

Glucose levels >140 mg/dl showed a sensitivity of 29% (95% CI 26 to 33), a specificity of 89% (95% CI 86% to 91%), a PPV of 49% (95% CI 44% to 52%), an NPV of 77% (95% CI 74% to 80%), an LR+ of 2.56 and an LR– of 0.80 for the diagnosis of ACS.

Usefulness of a glucose level >140 mg/dl

We wanted to assess how much the model including factors associated with ACS diagnosis on admission to the ED was improved by adding a glucose level >140 mg/dl. Model 1 included conventional data (usual clinical features, medical history and ECG abnormalities) that are normally immediately available in the ED for the diagnosis of ACS, and Model 2 included a glucose level >140 mg/dl in addition to the previous variables (table 2).

The Hosmer–Lemeshow tests were not statistically significant ($p=0.87$ and $p=0.82$, respectively). We found a statistically significant difference ($p<0.01$) between Model 1 and Model 2 (adding a glucose level >140 mg/dl).

However, the area under the ROC curves (c-statistic) for Model 1 and Model 2 were 0.82 (95% CI 0.78 to 0.85) and 0.82 (95% CI 0.79 to 0.85), respectively, showing that a glucose level >140 mg/dl had limited diagnostic utility for ACS diagnosis ($p=0.23$) (figure 1).

Table 2 Usual factors available for non-ST elevation ACS in the emergency department (multivariate analysis)

Variable	Model 1 OR (95% CI)	Model 2 OR (95% CI)
Age	1.05 (1.03 to 1.07)	1.05 (1.03 to 1.07)
Male	1.4 (0.86 to 2.28)	1.38 (0.85 to 2.25)
Previous risk factor	2.37 (1.54 to 3.64)	
Previous coronary artery disease	2.27 (1.44 to 3.59)	2.32 (1.47 to 3.68)
Hypertension	1.34 (0.84 to 2.13)	1.30 (0.81 to 2.08)
Undetermined hypertension status (n=2)	2.90 (0.11 to 74.8)	2.78 (0.11 to 71.52)
Smoking		
No current or ex-smokers	1	1
Current smokers	1.84 (1.01 to 3.32)	1.82 (1.0 to 3.30)
Ex-smokers	1.58 (0.94 to 2.67)	1.59 (0.94 to 2.68)
Undetermined smoking status (n=3)	0.65 (0.29 to 14.8)	0.71 (0.31 to 15.9)
Hyperlipidaemia	1.45 (0.95 to 2.20)	1.48 (0.97 to 2.26)
Diabetes	1.33 (0.76 to 2.33)	0.96 (0.51 to 1.81)
Family history	1.27 (0.81 to 2.0)	1.36 (0.86 to 2.16)
Undetermined family history status (n=52)	0.53 (0.25 to 1.13)	0.55 (0.26 to 1.17)
Presentation on admission		
Persistent chest pain	1.02 (0.67 to 1.56)	1.01 (0.66 to 1.54)
Undetermined persistent chest pain (n=74)	0.63 (0.32 to 1.27)	0.61 (0.30 to 1.24)
ECG abnormalities	3.5 (2.16 to 5.69)	3.17 (1.94 to 5.19)
Glucose level >140 mg/dl		1.98 (1.14 to 3.45)

Model 1, usual available data for diagnosis of non-ST elevation ACS.

Model 2, Model 1 adding a glucose level >140 mg/dl.

ACS, acute coronary syndrome.

DISCUSSION

We have shown that a glucose level >140 mg/dl on admission to an ED is associated with the diagnosis of ACS in the management of patients with chest pain. However, the addition of a blood glucose level >140 mg/dl to the conventional diagnostic tool resulted in only a marginal increase in the ability to classify ACS.

Improving ACS diagnosis on admission to the ED is a challenge for emergency physicians. An objective marker to identify the patients with non-ST ACS diagnosis is not yet available. An initial impression of ACS is often used by emergency physicians,

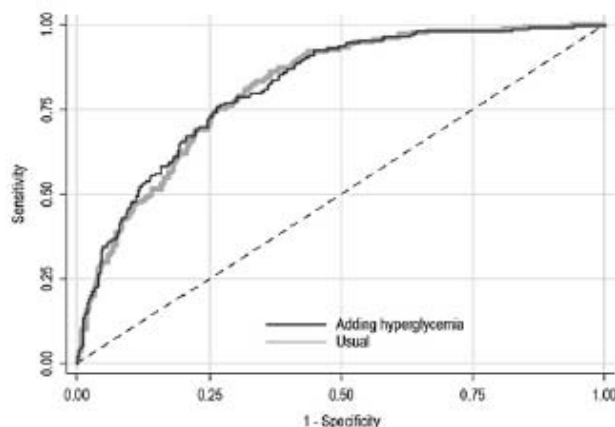


Figure 1 Receiver operating characteristics curve for usual clinical features, medical history and ECG abnormalities with and without a glucose level >140 mg/dl for the diagnosis of non-ST elevation acute coronary syndrome. Area under the curve (usual): 0.82 (95% CI 0.78 to 0.85). Area under the curve (adding hyperglycaemia): 0.82 (95% CI 0.79 to 0.85).

including immediately available data, medical history, cardiovascular risk factors, physical examination and ECG interpretation.²

The value of clinical features in the diagnosis has been reviewed in major studies, but they have, in fact, a limited role to play in triage decision making.¹³ Cardiovascular risk factors have traditionally been considered diagnostically helpful in the ED setting, but studies showed that most of them have little predictive value and limited clinical value in diagnosing ACS when used in the ED.^{1 3}

It is very interesting that a glucose level >140 mg/dl was associated with ACS and not previous diabetes. The initial explanation for the glucose level >140 mg/dl seen on admission in patients with ACS is that many non-diabetic patients with raised blood glucose have undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance, and patients with diabetes have a higher incidence of ACS than those who do not.¹⁴ A diagnosis of prior diabetes was established for 20% of our patients. In a systematic review, Donahoe found that 22% of patients with NSTEMI or unstable angina had prior diabetes.¹⁵ The same findings were found in other studies.^{16–18} To find new cases of diabetes Timmer *et al* measured HbA_{1C} levels and found 7% of patients to have undiagnosed diabetes.¹⁹

The second explanation is that a high glucose level may be the consequence of myocardial damage. Indeed, it has been reported that concentrations of cortisol, epinephrine and norepinephrine were the main determinants of glucose concentrations in patients with ST-segment elevation ACS. There is a correlation between glucose levels on admission and the severity of MI represented by heart rate or Killip class.^{20 21}

Studies have demonstrated that abnormal glucose regulation is common in patients with ACS.⁴ In the ED, a high initial glucose level is an independent predictor of short-term and long-term adverse prognosis in patients with acute MI.²²

To our knowledge, only one study has shown that glycometabolic disturbance on admission was strongly associated with a confirmed diagnosis of ACS.¹⁸ This study reported glycometabolic parameters in a large unselected consecutive population admitted to the ED for suspected ACS. Patients with a glycometabolic disturbance had an increased risk of a confirmed diagnosis of ACS (RR 2.3, 95% CI 1.5 to 3.4). After multivariate analysis, independent predictors of ACS were the presence of diabetes or high glucose level, male gender and age 60 or older.

Even if a blood glucose level >140 mg/dl is associated with ACS, we showed that it did not contribute meaningfully to improved ACS classification. Pepe *et al* have already made this observation and mentioned that a measure of association such as an OR did not meaningfully describe a marker's ability to classify subjects.¹²

However, blood glucose level should be used to improve ACS diagnosis probably in the same way as clinical features. Even if clinical features were poor predictor factors of ACS, Miller demonstrated that high risk features such as cardiovascular risk factors or a history of coronary artery disease were associated with adverse cardiac events when the initial impression was non-cardiac chest pain, and suggested that they should encourage clinicians to consider going beyond the initial evaluation.² Such an evaluation should be initiated with a glucose level >140 mg/dl.

LIMITATIONS

We have measured blood glucose levels on ED admissions. Their heterogeneity was probably due to the fact that we did not know the fasting status of our patients. However, Sulmeiman

showed that admission blood glucose concentrations were correlated with fasting blood glucose in patients with MI. They are both indicators of the 30 day mortality, but fasting blood glucose appeared more discriminating than admission blood glucose. However, fasting blood glucose cannot be used to improve diagnosis on admission.²³

Our study is not able to explain the potential mechanism involved in the high glucose level. We do not know if the patients with a high glucose level on ED admission later developed secondary diabetes. However, the high glucose level on ED admission is, per se, a predictor of ACS whatever the cause of the high glucose level.

This study is a post hoc analysis of a data set collected to investigate the utility of cardiac biomarkers and not specifically to investigate this hypothesis.

We used the c-statistic to measure the improvement of ACS classification with a high glucose level. However, the c-statistic may not be optimal in assessing models that predict future disease risk or stratifying individuals into risk categories.²⁴

We decided to define the cut-off glucose level at >140 mg/dl which was based on acknowledged diagnostic criteria for impaired glucose tolerance proposed by the American Diabetes Association but was probably not the optimal cut-off value.¹⁰

CONCLUSION

A serum glucose level >140 mg/dl was associated with NSTEMI diagnosis in patients admitted to an ED for chest pain evolving over <12 h. However, the use of a high glucose level added marginally to conventional tools for ACS diagnosis.

Acknowledgements We thank the physicians and nurses participating in the study, and John Woodley, who provided editorial support. We gratefully acknowledge the research assistants, Vanessa Houze-Cerfon and Sandrine Sperandio.

Funding This work was supported by a grant from the Clinical Research Hospital Program from the French Ministry of Health (PHRC 2005). This work was sponsored by the University Hospital of Toulouse for regulatory and ethic submission (No. 02 016 01).

Competing interests None.

Ethics approval This study was conducted with the approval of the ethics committee of Toulouse University.


Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

1. **Pope JH, Salkar HP.** Acute coronary syndromes in the emergency department: diagnostic characteristics, tests, and challenges. *Cardiol Clin* 2005;**23**:423–51, v–vi.
2. **Miller CD, Lindsell CJ, Khandelwal S, et al.** Is the initial diagnostic impression of 'noncardiac chest pain' adequate to exclude cardiac disease? *Ann Emerg Med* 2004;**44**:565–74.
3. **Han JH, Lindsell CJ, Storrow AB, et al.** The role of cardiac risk factor burden in diagnosing acute coronary syndromes in the emergency department setting. *Ann Emerg Med* 2007;**49**:145–52, 152.e1.
4. **Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al.** The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;**25**:1880–90.
5. **Foo K, Cooper J, Deamer A, et al.** A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003;**89**:512–16.
6. **Anantharaman R, Heatley M, Weston CF.** Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: risk-marker or therapeutic target? *Heart* 2008;**95**:697–703.
7. **Charpentier S, Ducassé JL, Cournot M, et al.** Clinical assessment of ischaemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2010;**17**:27–35.
8. **Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al.** ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines

- for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;**50**:e1–157.
9. **Anon.** Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;**21**:1502–13.
 10. **Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.** Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;**26**(Suppl 1):S5–20.
 11. **Sun GW, Shook TL, Kay GL.** Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;**49**:907–16.
 12. **Pope MS, Janes H, Longton G, et al.** Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;**159**:882–90.
 13. **Goodacre S, Locker T, Morris F, et al.** How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med* 2002;**9**:203–8.
 14. **Charles MA, Simon D, Balkau B, et al.** Revision of diagnostic criteria of diabetes. The reasons and the consequences. *Diabetes Metab* 1998;**24**:75–9.
 15. **Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al.** Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;**298**:765–75.
 16. **Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al.** A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;**23**:190–201.
 17. **Oswald GA, Yudkin JS.** Hyperglycaemia following acute myocardial infarction: the contribution of undiagnosed diabetes. *Diabet Med* 1987;**4**:68–70.
 18. **Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al.** Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;**359**:2140–4.
 19. **Timmer JR, Bio HJ, Ottervanger JP, et al.** Dysglucose level in suspected acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med* 2005;**16**:29–33.
 20. **Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R.** Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J* 1981;**102**:24–9.
 21. **Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, et al.** Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *BMJ* 1986;**293**:917–22.
 22. **Cook NR, Ricker PM.** Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;**150**:795–802.
 23. **Sulaiman M, Hammerman H, Boulos M, et al.** Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;**111**:754–60.



Disponible en ligne sur

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



Douleur thoracique et syndrome coronaire aigu non ST+ : un diagnostic difficile en médecine d'urgence

Chest pain and acute coronary syndrome with non-ST-elevation: a difficult diagnosis in emergency medicine

S. Charpentier*, J.-L. Ducassé, D. Lauque

Pôle de Médecine d'urgences, Urgences, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse, France

MOTS CLÉS

Syndrome
coronaire aigu ;
Urgences ;
Diagnostic

Résumé

Introduction. - Le diagnostic de syndrome coronaire aigu non ST+ (SCA non ST+) en urgence repose classiquement sur association de signes cliniques, de facteurs de risque, d'anomalies sur l'ECG et de l'élévation de la troponine mais l'apport de chacun pour le diagnostic de SCA a peu été étudié. L'objectif de notre étude est de rechercher les critères prédictifs de SCA disponibles dès le début de la prise en charge pré-hospitalière ou aux urgences des patients présentant une douleur thoracique.

Méthode. - Nous avons réalisé une analyse *post hoc* d'une étude prospective observationnelle sur 11 mois incluant consécutivement des patients pris en charge en pré-hospitalier ou aux urgences pour une douleur thoracique évocatrice de SCA. Les données anamnestiques, électrocardiographiques et biologiques ont été recueillies. Le diagnostic final de SCA sans élévation du segment ST (non ST+) a été fait après une double expertise des dossiers. Un modèle de prédiction de SCA a été construit par analyse multivariée à l'aide d'une régression logistique.

Résultats. - Parmi les 677 patients inclus, 185 présentent un SCA non ST+ (27,3 %). En analyse multivariée, seuls l'âge (OR 1,03 IC 95 % 1,02-1,05), les antécédents coronariens (OR 3,1 IC95 % 1,9-4,95), les antécédents d'hypercholestérolémie (OR 1,81 IC95 % 1,17-2,8), les anomalies ECG (OR 2,29 IC95 % 1,4-3,9), et l'élévation de la troponine H0 (OR 25,8 IC95 % 11,2-59,7) sont associées au diagnostic de SCA.

Conclusion. - Le diagnostic de SCA non ST+ est difficile en urgences. Peu de facteurs sont associés au diagnostic à l'admission. Des algorithmes diagnostics sont nécessaires.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : charpentier.s@chu-toulouse.fr (S. Charpentier)

KEYWORDS

A venir

Summary

Introduction. - The diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation (NST ACS) in emergency conventionally based on association of clinical signs, risk factors, abnormalities on ECG and elevated troponin, but the contribution of each for the diagnosis of ACS has been little studied. The aim of our study is to investigate the predictive criteria of SCA available early in the care or pre-hospital emergency patients with chest pain.

Method. - We conducted a post hoc analysis of a prospective observational study of 11 consecutive months, including patients covered by pre-hospital or emergency room with chest pain suggestive of ACS. The anamnestic, electrocardiographic and laboratory parameters were collected. The final diagnosis of NST ACS was made after a double expertise records. A predictive model of ACS was constructed by multivariate analysis using logistic regression.

Results. - Of the 677 patients enrolled, 185 had a NST ACS (27.3 %). In multivariate analysis, only age (OR 1.03 CI 95 % 1.02-1.05), previous coronary events (OR 3.1 95 % 1.9-4.95), history of hypercholesterolemia (OR 1.81 95 % 1.17-2.8), abnormal ECG (OR 2.29 95 % 1.4-3.9) and elevation of troponin at admission (OR 25.8 95 % 11.2-59.7) were associated with the diagnosis of ACS.

Conclusion. - The diagnosis of NST ACS is difficult in emergencies. Few factors are associated with diagnosis at admission. Diagnostic algorithms are required.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Les recommandations de sociétés savantes encadrent la prise en charge des syndromes coronariens avec et sans élévation du segment ST (SCA ST+ et SCA non ST+) [1,2]. Des algorithmes de prise en charge basés sur la stratification du risque pronostique pour les SCA non ST+ sont proposés et permettent d'identifier les patients les plus à risque d'événements cardiaques à court et à moyen termes [2].

En médecine d'urgence pré-hospitalière ou hospitalière, l'application des recommandations pour le SCA ST+ pose peu de problème car le diagnostic est relativement aisé associant une symptomatologie compatible et des modifications typiques du segment ST sur l'électrocardiogramme [3].

Il n'en est pas de même pour les SCA non ST+ dont le diagnostic est beaucoup plus difficile en urgences. Seuls 15 à 20 % des douleurs thoraciques prises en charge en urgence sont, *in fine*, des SCA et l'obsession du médecin urgentiste est de faire le diagnostic et d'éviter de renvoyer chez lui un patient avec un SCA [4,5]. Les algorithmes proposés par les sociétés de cardiologie sont souvent difficiles à appliquer en urgence et en l'absence de diagnostic formel.

L'objectif de cette analyse *post hoc* est de rechercher des critères prédictifs de SCA disponibles dès le début de la prise en charge pré hospitalière ou aux urgences des patients présentant une douleur thoracique.

Méthode

Une étude prospective observationnelle monocentrique a été conduite de mai 2006 à mars 2007 au CHU de Toulouse

en collaboration avec les cardiologues et les biologistes. Elle a été financée par un Projet Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) régional (PHRC2005 N° 0503408) et un accord du Comité de Protection des Personnes local a été obtenu.

L'objectif initial était d'évaluer de nouveaux marqueurs cardiaques (*ischemia modified albumin* et *heart fatty acid binding protein*) pour le diagnostic de SCA. La méthodologie a été décrite en détail dans un article récent [6].

Tous les patients pris en charge en urgences en pré-hospitalier ou aux urgences pour une douleur thoracique non traumatique évoluant depuis moins de 12 heures ont été inclus consécutivement après avoir été informés et obtenu leur consentement.

La prise en charge n'était pas modifiée, tous les patients ont eu un ECG et un prélèvement de la troponine dont le dosage a été réalisé après l'admission aux urgences. Le médecin urgentiste prenant en charge le patient recueillait des données démographiques, les facteurs de risque, les traitements en cours, des données cliniques, le tracé ECG, son interprétation de l'ECG et le résultat de la troponine (ADVIA Centaur, Bayer Diagnostics) lors de la prise en charge et 6 heures plus tard. Les résultats d'un éventuel avis cardiologique étaient également recueillis. L'ensemble des données était reporté sur un cahier de recueil de données. Le médecin urgentiste proposait également un diagnostic de sortie des urgences.

Un mois après le passage aux urgences, le patient ou son médecin traitant était contacté pour rechercher d'éventuels événements (décès, infarctus, angioplastie, ré-hospitalisation en cardiologie).

À la fin de l'étude, un diagnostic de SCA ou non SCA était donné par deux experts (un cardiologue et un urgentiste) n'ayant pas pris en charge les patients, à l'aide des données recueillies dans le cahier, du suivi à un mois et des investigations éventuelles réalisées en cardiologie. En cas

de désaccord, l'avis d'un troisième expert était requis. Le diagnostic d'infarctus non ST+ ou d'angor instable était fait en accord avec les dernières recommandations. Le diagnostic d'infarctus a été fait sur la présence de symptômes évocateurs d'ischémie myocardique et d'une élévation de la troponine > 0,1 µg/l (référence pour le 99^e percentile dans notre laboratoire). Le diagnostic d'angor instable a été fait sur une histoire clinique compatible, des modifications ECG à l'admission ou après un test d'effort, des anomalies à la scintigraphie myocardique ou une sténose > 70 % sur la coronarographie.

Analyse statistique

Pour les variables quantitatives, les résultats ont été exprimés en moyenne ± déviation standard pour les distributions normales, sinon en médiane (interquartile). Les comparaisons ont été faites par les tests de Student (moyenne) ou de Mann Whitney (médiane). Les comparaisons des variables qualitatives ont été réalisées par le test du Chi2 ou de Fisher. Le seuil de significativité est fixé à 0,05.

L'accord entre les experts a été faite par un test du Kappa.

Une analyse univariée a été réalisée pour rechercher les variables associées au diagnostic de SCA. Une analyse multivariée a été ensuite réalisée pour rechercher les variables indépendantes associées à un SCA. Dans cette analyse, ont été introduites les variables dont le niveau de

signification était $p < 0,20$ dans l'analyse univariée. Les variables incluses dans le modèle étaient l'âge, le sexe, les facteurs de risque, les antécédents cardiovasculaires, les résultats de l'ECG et de la troponine. Une analyse par régression logistique pas à pas descendante a été réalisée. Les odds ratios sont exprimés avec un intervalle de confiance à 95 %.

Résultats

Sur les 700 patients inclus initialement, 23 patients ont été exclus car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion.

Les patients étaient des hommes (67 %) d'âge moyen 57 ans (± 17). Un syndrome coronaire aigu a été diagnostiqué pour 185 patients (27,3 %) dont 99 avec une élévation de la troponine. Le kappa était de 87 %.

La prise initiale a été pré-hospitalière pour 2/3 des patients (60 %) et ils ont été pris en charge en moyenne 142 mn (30-180) après le début de la douleur. Quarante-sept pour cent avaient une douleur persistante à l'admission. La majorité (81 %) avaient au moins un facteur de risque et 30 % un antécédent coronarien. L'ECG était normal pour 66 % des patients et seulement 9 % avaient une élévation de la troponine sur le prélèvement initial.

L'analyse univariée (Tableau 1) montre que les facteurs associés au diagnostic de SCA sont l'âge, tous les facteurs de risque sauf l'hérédité familiale, les antécédents coro-

Tableau 1 Facteurs prédictifs de syndrome coronaire aigu non ST+ à l'admission

	Total	SCA n (%)	non SCA n (%)	P
Patients	677	185 (27,3 %)	492 (72,7 %)	
Âge (ans) moyenne ± déviation standard (DS)		67,3 ± 15,3DS	53,7 ± 15,5DS	< 0,001
Sexe	454 (67 %)	125 (67,6 %)	329 (66,9 %)	0,86
Facteurs de risque				
Diabète	85 (13 %)	39 (21,1 %)	46 (9,4 %)	< 0,001
Hypercholestérolémie	269 (40 %)	106 (57,3 %)	163 (33,2 %)	< 0,001
Tabagisme actif	196 (29 %)	36 (19,6 %)	160 (32,7 %)	< 0,01
Tabagisme sevré	203 (30 %)	71 (38,6 %)	132 (27,0 %)	< 0,01
Hypertension artérielle	285 (42 %)	121 (65,8 %)	164 (33,4 %)	< 0,001
Antécédents Familiaux	210 (31 %)	63 (34,2 %)	147 (30,1 %)	0,29
Antécédents coronariens	206 (30 %)	103 (55,7 %)	103 (20,9 %)	< 0,001
À l'admission				
Douleur persistante	286 (47 %)	79 (47,3 %)	207 (47,5 %)	0,97
Anomalies ECG	111 (16 %)	64 (34,6 %)	47 (9,6 %)	< 0,001
Élévation de la troponine (H0)	63 (9 %)	55 (28,9 %)	8 (1,63 %)	< 0,001

SCA : syndrome coronaire aigu
ECG : électrocardiogramme

nariens, les modifications de l'ECG et l'élévation de la troponine. En analyse multivariée (Tableau 2), seul l'âge, les antécédents coronariens, l'hypercholestérolémie, l'élévation de la troponine et les anomalies ECG sont prédictives de SCA.

Discussion

Cette analyse montre la difficulté de mettre en évidence des facteurs prédictifs de SCA. Des études ont déjà montré les limites des signes cliniques pour le diagnostic de SCA [7].

Seulement la moitié des patients avait une douleur thoracique à l'admission. Cette persistance de la douleur lors du début de la prise en charge n'était pas prédictive de SCA. Récemment une étude incluant 1 741 patients a également montré que la persistance de la douleur thoracique à l'admission aux urgences n'est pas associée à un SCA [8].

Les facteurs de risque sont également d'une faible utilité dans le diagnostic de SCA [9]. L'étude Framingham a bien sûr montré leur utilité dans l'évaluation du risque de développer une maladie cardiovasculaire sur le long terme. Toutefois, la majorité des patients se présentant aux urgences pour une douleur thoracique, surtout s'ils sont âgés, ont au moins un facteur de risque, qu'ils aient ou pas un syndrome coronarien aigu [10]. Body et al ont montré récemment que ces facteurs n'ont d'intérêt dans le diagnostic de SCA [11]. Seuls 12 % de leurs 796 patients n'avaient aucun facteur de risque. Le tabac semblait avoir un intérêt dans cette étude alors que contrairement à la notre, l'hypercholestérolémie était plutôt associée à l'absence de SCA [11].

Concernant les facteurs prédictifs retrouvés dans notre analyse, les antécédents coronariens sont fondamentaux à rechercher devant une douleur thoracique. Même s'ils sont peu fréquents, ils sont fortement associés au diagnostic de SCA.

Les anomalies à l'ECG sont prédictives de SCA mais leur utilité est limitée du fait de leur faible incidence. L'ECG reste toutefois l'outil le plus utile particulièrement en pré-hospitalier. Ces anomalies permettent d'emblée de classer les patients à haut risque [2].

L'élévation de la troponine est également associée au diagnostic de SCA mais compte tenu des délais très courts de prise en charge, peu de patients ont une élévation de la troponine lors du premier dosage et une cinétique

est nécessaire le plus souvent [2]. Ceci limite également l'utilisation de ce test en pré-hospitalier.

Des modèles (Goldman, Sanchis, TIMI score) ont été réalisés pour améliorer la pertinence diagnostic de SCA [12-14]. Récemment évalués chez des patients avec douleur thoracique sans anomalies ECG ni élévation de la troponine à l'admission, ils ont une faible sensibilité (35-53 %) et une faible corrélation entre eux (kappa 0,18-0,43) [15]. Dans l'adaptation des recommandations américaines pour la prise en charge des SCA non ST+ , Pollack a proposé une stratification diagnostique incluant des facteurs permettant de classer les patients en forte, moyenne et faible probabilité diagnostique. Nos critères (sauf l'hypercholestérolémie) associés à la probabilité de SCA se retrouvent dans la classification à forte probabilité [16].

Limites

Cette étude est une analyse *post hoc* et sa méthodologie n'avait pas été construite pour répondre à cette question. Les caractères de la douleur n'ont pas été recueillis dans notre étude pour préciser leur valeur diagnostique du SCA, mais ils semblent avoir une valeur limitée dans d'autres études [17].

Conclusion

Le diagnostic de SCA non ST+ est difficile en pré-hospitalier et aux urgences. Peu de facteurs sont prédictifs de SCA, l'ECG et les marqueurs cardiaques sont le plus souvent normaux lors de la prise en charge. L'utilisation des algorithmes de stratification des risques pronostiques n'est pas forcément adaptés à la population des urgences. Des algorithmes qui intègrent l'incertitude diagnostique initiale, élaborés par les urgentistes et les cardiologues, doivent être proposés et évalués. Avec les cardiologues interventionnels de Haute-Garonne nous avons élaboré un algorithme de prise en charge des douleurs thoraciques en pré-hospitalier et aux urgences intégrant les données de stratification du risque proposé par la Société Européenne de Cardiologie et de probabilité diagnostique. Cet algorithme est en cours d'évaluation (Tableau 3, Fig. 1 et 2).

Tableau 2 Facteurs indépendants associés au syndrome coronaire aigu non ST+ à l'admission (analyse multivariée)

	OR	IC95%
Age	1,03	1,02-1,05
Antécédents coronariens	3,1	1,9-4,95
Hypercholestérolémie	1,81	1,17-2,8
Anomalies ECG à l'admission	2,29	1,4-3,9
Troponine positive à l'admission	25,8	11,2-59,7

Tableau 3 Stratification et probabilité diagnostique	
Critères de stratification à haut risque	
<ul style="list-style-type: none"> • Douleur angineuse persistante chez un coronarien connu • Insuffisance cardiaque ou instabilité hémodynamique • Troubles du rythme graves (Fibrillation/Ventriculaire ou Tachycardie Ventriculaire) • Douleur angineuse avec sous-décalage ST ≥ 2 mm dans ≥ 2 dérivations concordantes • Douleur angineuse avec modifications dynamiques du segment ST ou des ondes T pendant la prise en charge • Douleur angineuse avec modification de l'onde T par rapport à un ECG de référence • Douleur angineuse avec ondes T négatives dans au moins 2 dérivations concordantes chez un patient coronarien connu ou diabétique connu ou avec ≥ 3 facteurs de risque (hors diabète) • Douleur angineuse chez un patient diabétique • Troponinémie positive H0 et/ou H6 aux urgences 	
Critères de forte probabilité diagnostique	
<ul style="list-style-type: none"> • Douleur d'allure angineuse ayant cédée spontanément à l'arrivée du SMUR chez un coronarien connu et sans modification du tracé ECG • Douleur d'allure angineuse persistante ou ayant cédée spontanément à l'arrivée du SMUR sans modification ECG chez un patient avec ≥ 3 facteurs de risque 	

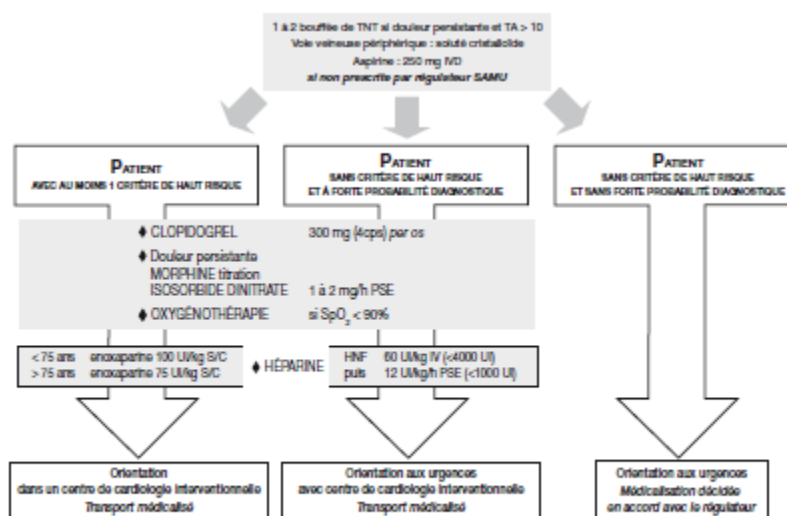


Figure 1 Algorithme de prise en charge des douleurs thoraciques en SMUR.

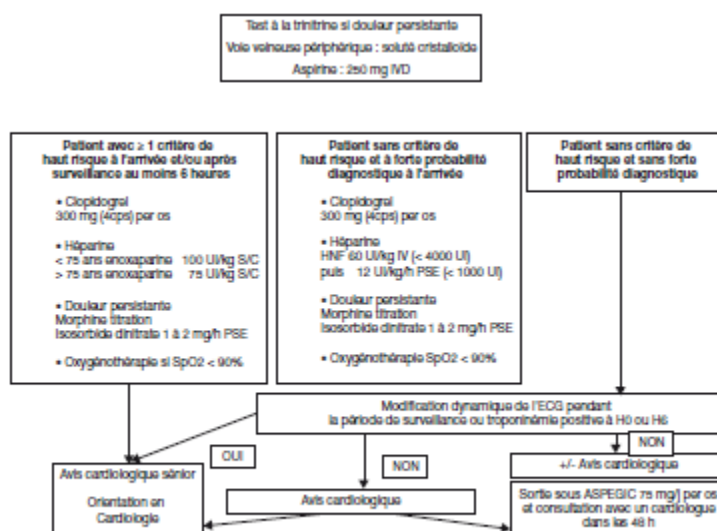


Figure 2 Algorithme de prise en charge aux urgences.

Références

- [1] Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29 (23):2909-45.
- [2] Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, for Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28 (13):1598-660.
- [3] Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36 (3):959-69.
- [4] Karlson BW, Hertz J, Pettersson P, Ekvall HE, Hjalmarson A. Patients admitted to the emergency room with symptoms indicative of acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1991;230 (3):251-8.
- [5] Collinson PO, Premachandram S, Hashemi K. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. *BMJ* 2000;320 (7251):1702-5.
- [6] Charpentier S, Ducassé J, Cournot M, et al. Clinical assessment of Ischemia Modified Albumin and heart-Fatty Acid Binding Protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2010 [in press].
- [7] Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell S. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? *Acad Emerg Med* 2002;9 (3):203-8.
- [8] Turmpseed SD, Trythall WS, Diercks DB, Laurin EG, Kirk JD, Smith DS et al. Frequency of acute coronary syndrome in patients with normal electrocardiogram performed during presence or absence of chest pain. *Acad Emerg Med* 2009;16 (6):495-9.
- [9] Han JH, Lindsell CJ, Storrow AB, Luber S, Hoekstra JW, Hollander JE, et al. The role of cardiac risk factor burden in diagnosing acute coronary syndromes in the emergency department setting. *Ann Emerg Med* 2007;49 (2):145-52, 52 e1.
- [10] Kannel WB, McGee D, T G. A general cardiovascular risk profile; the Framingham study. *American journal of cardiology* 1978;38:46-51.
- [11] Body R, McDowell G, Carley S, Mackway-Jones K. Do risk factors for chronic coronary heart disease help diagnose acute myocardial infarction in the Emergency Department? *Resuscitation* 2008;79 (1):41-5.
- [12] Goldman L, Weinberg M, Weisberg M, et al. A computer-derived protocol to aid in the diagnosis of emergency room patients with acute chest pain. *N Engl J Med* 1982;307 (10):588-96.
- [13] Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284 (7):835-42.
- [14] Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bertomeu-González V, Gómez C, Bosch MJ et al. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: a comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005;46 (3):443-9.
- [15] Manini AF, Dannemann N, Brown DF, Butler J, Bamberg F, Nagumey JT et al. Limitations of risk score models in patients with acute chest pain. *Am J Emerg Med* 2009;27 (1):43-8.
- [16] Pollack CV Jr, Braunwald E. 2007 update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. *Ann Emerg Med* 2008;51 (5):591-606.
- [17] Goodacre S, Pett P, Arnold J, Chawla A, Hollingsworth J, Roe D et al. Clinical diagnosis of acute coronary syndrome in patients with chest pain and a normal or non-diagnostic electrocardiogram. *Emerg Med J* 2009;26 (12):866-70.

Biologie dans le syndrome coronaire aigu

S. CHARPENTIER, D. LAUQUE, J.L. DUCASSÉ

Points essentiels

- Le marqueur diagnostique idéal de syndrome coronaire aigu n'existe pas.
- L'utilisation de nouveaux marqueurs biologiques nécessite des évaluations spécifiques en médecine d'urgence.
- Il n'y a pas de marqueur diagnostique d'ischémie utilisable en urgence.
- Le marqueur de référence pour l'infarctus du myocarde reste la troponine.
- L'utilisation de la troponine est précise et obéit à des recommandations.
- L'élévation de la troponine traduit une inadéquation entre les besoins et la consommation en oxygène du myocarde d'origine coronaire ou non.
- Les faux positifs d'élévation de la troponine doivent être connus.
- La troponine est un marqueur pronostique et est utilisée dans les scores de risque.
- La myoglobine et les CPK ne sont plus à utiliser en première intention pour le diagnostic d'infarctus du myocarde.
- Le BNP, la CRP et l'hyperglycémie sont des marqueurs pronostiques mais leur utilisation n'est pas codifiée en médecine d'urgence.

Pôle de Médecine d'Urgence, CHU Purpan, Toulouse.

Correspondance : Sandrine Charpentier, Urgences, CHU Purpan, Place du Dr Baylac, 31059 Toulouse, France. Tél. : 05 61 77 23 58. Fax : 05 61 77 93 15.

E-mail : charpentier.s@chu-toulouse.fr

1. Introduction

Les maladies cardiovasculaires restent en France la première cause de mortalité. La douleur thoracique est un motif fréquent de prise en charge en préhospitalier ou aux urgences. Toutefois, la prévalence des syndromes coronariens est relativement faible de l'ordre de 15 à 20 % parmi les patients pris en charge en urgence pour une douleur thoracique (1, 2). Aussi toute douleur thoracique n'est pas synonyme de syndrome coronaire aigu (SCA) mais à l'inverse tout SCA n'a pas forcément de douleur thoracique. Rechercher un SCA est une obsession perpétuelle du médecin urgentiste d'autant que les conséquences d'une erreur diagnostique peuvent être sévères en termes de morbi-mortalité (3).

La clinique et l'électrocardiogramme sont des outils de triage indispensables mais les anomalies sont souvent peu spécifiques voire absentes et ne suffisent pas à identifier ou éliminer de façon formelle un SCA (4). La biologie est un atout majeur dans l'arsenal diagnostique utilisé en urgence. La littérature médicale rapporte continuellement des études sur de nouveaux marqueurs cardiaques. Il convient d'avoir une lecture critique et une bonne connaissance méthodologique de l'étude des performances d'un test pour ne pas se laisser tenter abusivement par des nouveaux tests coûteux et d'un intérêt limité.

Nous verrons dans une première partie les caractéristiques requises d'un « bon marqueur biologique utilisable en urgence puis nous ferons une revue des différents marqueurs ayant fait preuve de leur intérêt diagnostique et pronostique.

2. Les caractéristiques d'un marqueur biologique cardiaque

Poser les caractéristiques idéales d'un marqueur biologique cardiaque revient à écrire une lettre au père Noël. Résumées dans une publication récente, il doit être (5) :

- présent en abondance dans le tissu myocardique (haute sensibilité) ;
- absent dans les autres tissus et non détectable chez les sujets sains exempts de la maladie coronaire (haute spécificité) ;
- rapidement relargué dans la circulation sanguine pour un diagnostic précoce mais avoir une demi-vie suffisamment longue pour permettre un diagnostic tardif ;
- facile à utiliser, peu onéreux ;
- précis et performant ;
- capable d'améliorer la prise en charge thérapeutique et le pronostic des patients ;
- validé par des études cliniques.

Force est de constater devant cette énumération que le marqueur idéal n'existe pas encore. Ces caractéristiques doivent être, de plus, adaptées à la médecine

d'urgence. Par exemple, un marqueur précoce devrait idéalement être détectable dès l'admission aux urgences. Son utilisation doit pouvoir se faire au lit du patient pour permettre un diagnostic préhospitalier.

La validation par des études cliniques réalisées aux urgences ou en préhospitalier est également un point important. En effet, l'études des marqueurs se fait sur des populations souvent sélectionnées, dans des conditions optimales pouvant entraîner un biais d'interprétation. La prévalence du syndrome coronaire aigu est plus faible qu'en cardiologie avec une conséquence directe sur les valeurs prédictives des tests. Les patients ont une altération du myocarde souvent moins importante avec une sensibilité, *in fine*, plus faible que celle attendue.

Nous ne reprendrons pas les définitions permettant d'analyser les performances diagnostiques d'un test (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives, *ratio* de vraisemblance). Elles ont particulièrement été bien décrites dans un ouvrage récent adapté à la médecine d'urgence (6). Avant d'utiliser un test en pratique courante, il est nécessaire de rechercher si son utilité réelle a été recherchée et si le test apporte une modification significative diagnostique, clinique ou thérapeutique à notre pratique en médecine d'urgence. De telles études sont malheureusement rares.

3. Les marqueurs diagnostiques dans le SCA

3.1. Définition

Les définitions dans la maladie coronarienne ont considérablement évolué ces dernières années. Initialement, 2 entités ont été individualisées, l'infarctus du myocarde (IDM) et l'angor instable sans frontière très nette entre elles (7, 8). Puis le concept de SCA est apparu avec une dichotomie entre SCA sans élévation du segment ST et avec élévation du segment ST, plus adapté à la médecine d'urgences.

Le diagnostic d'IDM repose sur l'élévation même minime de la troponine associé à une clinique et des modifications sur l'électrocardiogramme compatible avec une ischémie (9).

En 2007, une nouvelle définition de l'IDM a été proposée dans laquelle l'IDM n'est pas seulement synonyme de pathologie coronarienne mais également d'inadéquation entre les besoins et la consommation en oxygène du myocarde (Tableau 1) (10).

Dès lors, il est important pour évaluer l'intérêt d'un nouveau marqueur cardiaque dans le diagnostic de SCA ou d'IDM d'être attentive à la définition de la population de référence.

Tableau 1 – Classification des différents types d'IDM (10)

Classification	Définition
Type 1	IDM spontané secondaire à une ischémie due à un événement coronaire primitif tel que l'érosion d'une plaque et/ou sa rupture, une fissuration ou une dissection
Type 2	IDM secondaire à une ischémie due à une augmentation de la demande en oxygène ou à une diminution de l'offre comme un spasme coronaire, une embolie coronaire, une anémie, une arythmie, une hyper ou hypotension
Type 3	Mort subite inattendue incluant un arrêt cardiaque précédé de symptômes suggérant une ischémie myocardique accompagné vraisemblablement par un sus décalage du segment ST ou un bloc de branche gauche de novo ou la mise en évidence d'un thrombus frais dans une artère coronaire visualisé à l'angiographie et/ou à l'autopsie mais dont la mort est survenue avant que des prélèvements sanguins n'aient pu être réalisés ou dont l'élévation n'est pas encore apparue dans le sang.
Type 4a	IDM associé à une angioplastie
Type 4b	IDM associé avec une thrombose de stent documentée par angioplastie ou à l'autopsie
Type 5	IDM associé à un pontage coronaire

3.2. Physiopathologie (11, 12)

Le substratum du SCA est l'érosion ou la rupture de plaque d'athérosclérose entraînant la formation d'un thrombus intrac coronaire plus ou moins volumineux responsable d'une ischémie, d'une nécrose voire d'une dysfonction myocardique. On peut mettre en évidence des phénomènes d'inflammation, de déstabilisation, de rupture de plaque. L'activation, l'agrégation plaquettaire puis l'initiation de la coagulation vont intervenir. Pour chacune de ces étapes, des marqueurs biologiques peuvent être mis en évidence et font l'objet de nombreuses études. On peut citer l'interleukine 6, l'interféron alpha comme marqueur de l'inflammation, les myeloperoxydases, le CD40 ligand pour la déstabilisation et la rupture de plaque. Ces marqueurs biologiques sont souvent infracliniques et ont leur intérêt dans la stratification du risque de SCA (12).

Des effets cliniques vont apparaître si le thrombus est suffisamment volumineux ou emboligène pour être responsable d'une ischémie voire d'une nécrose myocardique avec mort cellulaire. Les marqueurs de nécrose sont les plus connus (CPK, myoglobine et troponine). Il existe peu de marqueur d'ischémie.

3.3. Les marqueurs biologiques d'ischémie

L'ischémie myocardique traduit la souffrance myocardique et une inadéquation entre les besoins en oxygène du myocarde et la demande du myocarde. Détecter une ischémie est très séduisant car une intervention thérapeutique précoce per-

mettrait d'éviter une nécrose myocardique. Trois marqueurs ont récemment été étudiés. Le FFAu (unbound free fatty acid) et la choline ne sont pas actuellement utilisables en routine (12). L'Ischemia Modified Albumin (IMA) a été plus étudiée. La sérum-albumine possède une séquence d'acides aminés spécifiques de l'homme à sa partie N-terminal avec la propriété de fixer le cobalt. Les radicaux libres libérés au cours de l'ischémie altèrent transitoirement la conformation de cette séquence N-terminale et sa capacité à fixer le cobalt (13-15). L'IMA est dosé par le test albumin cobalt binding (ACB). Le seuil de positivité proposé est de 85 U/ml et elle est détectable dans les 30 premières minutes après le début de l'ischémie (16). Les premières études semblaient séduisantes. Des études aux urgences ont retrouvé une sensibilité proche de 90 % mais une spécificité de 50 % à 90 % (17). Toutefois, les patients ont toujours été très sélectionnés et lorsque l'on prend les malades tous venant des urgences, les performances sont bien plus limitées voire insuffisantes (18, 19).

Il faut ajouter à cela le peu de stabilité du prélèvement et donc que l'IMA doit être dosé très rapidement après le prélèvement. Enfin, de nombreux faux positifs sont souvent mis en évidence.

L'IMA ne semble donc pas être un marqueur d'ischémie utilisable en pratique courante.

3.4. Les marqueurs de nécrose

Les marqueurs biologiques ont toujours fait parti de la définition de l'IDM mais ils n'étaient pas nécessaires et suffisants pour poser le diagnostic. Les enzymes utilisés ont changé depuis 1984, date de la première définition de l'IDM (20). De l'élévation des aspartate amino transférases, des lactates deshydrogénases, des total creatinine kinases (CK) et des CPK(mb), la troponine est devenu le pivot central du diagnostic. De nouveaux marqueurs apparaissent la troponine ultrasensible et l'Heart Fatty Acid Binding Protein (H-FABP), la copeptine qui tendent de se faire une place dans l'arsenal diagnostique des IDM. Nous ne reprendrons que les marqueurs qui ont fait l'objet de nombreuses études ces dernières années.

3.4.1. Les troponines

La troponine est un complexe de myofibrille qui permet de réguler la contraction myocardique, composé de troponine T (TnT) de troponine I (TnI) et de troponine C. Ce complexe est lié avec l'actine et la tropomyosine pour former l'unité de régulation de la contraction musculaire. En pratique courante, seuls les dosages des formes T et I sont intéressants. Elles vont être libérées en cas de nécrose cardiaque (21, 22). La TnT s'élève également dans les pathologies musculaires et en cas d'insuffisance rénale mais l'amélioration des techniques a permis d'améliorer la cardio spécificité (23). Aussi la TnT et la TnI sont hautement spécifiques d'une atteinte myocardique. Elles sont détectables dans les 4 à 6 heures après le début de la nécrose, avec un pic à la 12^e heure et restent détectables 6 jours après l'événement.

Les dosages de troponine se sont améliorés ces dernières années et ont montré leur supériorité par rapport à tous les autres marqueurs. Depuis 1999, les sociétés savantes recommandent que la troponine soit le marqueur de l'IDM (24). La définition de l'IDM repose sur l'association de signes cliniques ou électrocardiographiques d'ischémie myocardique et de l'élévation de la troponine (10). Les valeurs limites supérieures de la normale sont définies au 99^e percentile de la normale sur une population saine plutôt que la 97,5 percentile (2 déviations standards) comme dans la plupart des essais. C'est-à-dire la valeur seuil permettant la détection d'un test positif sur une population de référence de 100 patients. Le coefficient de variation du test pour le 99^e percentile doit être $\leq 10\%$ (25-27). Il est important pour le praticien de connaître les valeurs des 99^e percentile et les coefficients de variation de la troponine utilisée par son laboratoire afin d'interpréter correctement les résultats (28).

Cette amélioration de la sensibilité a considérablement augmenté le nombre de patients diagnostiqués comme ayant un IDM par rapport aux définitions précédentes mais a également permis de détecter des patients pour lesquels le diagnostic d'IDM n'était pas évident (29, 30).

Il convient dès lors d'être particulièrement vigilant sur les règles de prescription et les limites d'utilisation de la troponine.

Les dernières recommandations préconisent, compte tenu des cinétiques de détection de la troponine, de réaliser les dosages à l'admission puis de les répéter 6 à 9 h après en cas de négativité du premier dosage. En cas de négativité mais de clinique typique, ce dosage doit être répété entre la 12^e et la 24^e heure. Si les patients sont admis 24 h après le début des symptômes alors un seul dosage peut suffire (10, 31).

Un seul dosage positif permet de poser le diagnostic d'IDM toutefois il convient de bien connaître les situations dans lesquelles une troponine peut être élevée en dehors d'un épisode d'ischémie myocardique (Tableau 2). Un deuxième dosage montrant l'absence de croissance ou de décroissance du marqueur permettra de s'orienter vers une autre étiologie. L'élévation de la troponine si elle est un faux positif de syndrome coronarien peut être alors un marqueur de mauvais pronostic (32).

La dernière classification de l'European Society of Cardiology (ESC) introduit une dimension nouvelle dans la définition de l'IDM (Tableau 1). Les patients classés type 2 n'ont pas de maladie coronaire proprement dite mais présentent un infarctus secondaire à une ischémie due à l'augmentation de la consommation ou une diminution de l'apport en oxygène comme cela peut être le cas dans une anémie, une arythmie ou un spasme coronarien. Il n'est pas forcément aisé en urgence d'exclure une maladie coronarienne ou de mettre en œuvre un traitement adapté.

Les dernières avancées technologiques ont vu l'arrivée de dosages de troponine plus sensibles (ultrasensibles) qui ont permis d'améliorer encore la sensibilité,

Tableau 2 – Élévation de la troponine en dehors d'une cardiopathie ischémique (10)

Contusion myocardique ou autre traumatisme incluant chirurgie, ablation d'un pace maker
Insuffisance cardiaque aiguë ou chronique
Dissection aortique
Valvulopathie aortique
Cardiomyopathie hypertrophique
Tachy ou brady-arythmie ou bloc
Syndrome de Tako Tsubo
Rhabdomyolyse avec atteinte cardiaque
Embolie pulmonaire, hypertension pulmonaire sévère
Insuffisance rénale
Maladie neurologique aiguë incluant un accident vasculaire cérébral ou une hémorragie sous-arachnoïdienne
Maladie infiltrante par exemple amylose, hémochromatose, sarcoïdose, ou sclérodémie
Maladie inflammatoires par exemple myocardite, ou extension myocardique d'une endo ou péricardite
Toxicité des médicaments ou des toxines
Pathologies graves particulièrement détresse respiratoire ou sepsis
Brûlures particulièrement > 30 % de la surface cutanée
Fatigue extrême

particulièrement dans les 3 premières heures de la prise en charge et ce, en s'accompagnant d'une diminution acceptable de la spécificité pour le diagnostic d'IDM (33, 34).

Ces nouveaux dosages amènent 2 réflexions :

- un résultat de troponine positif n'est pas forcément synonyme d'infarctus du myocarde mais peut également refléter une atteinte du myocyte cardiaque ;
- quel est l'intérêt en terme de pronostic et de mise en œuvre d'une thérapeutique pour une mesure d'une faible élévation de la troponine (35). Ceci n'a pas encore été démontré.

3.4.2. La myoglobine

La myoglobine est une protéine hémique de petite taille présente dans le cytoplasme des cellules musculaires. Elle apparaît précocement entre 2 à 3 h après le début de l'atteinte myocardique avec un pic entre 6 et 9 h puis disparaître après la 24^e heure (36). Toutefois la myoglobine est aspécifique du myocarde et s'élève dans les atteintes musculaires et l'insuffisance rénale. Son intérêt a été diminué avec l'augmentation de la sensibilité de la troponine (32). Elle n'apparaît plus dans la nouvelle définition récente de l'IDM. Son élévation précoce doit être confirmée par les résultats du dosage de la troponine (5, 37).

3.4.3. Les créatinines kinases et l'isoenzyme mb

Longtemps le marqueur biologique de référence pour le diagnostic d'IDM, les créatinines kinases (CK) ont été supplantées par la troponine du fait de leur manque de spécificité. Elles se trouvent dans les muscles squelettiques et l'isoenzyme Mb est plus spécifique du myocarde. Après nécrose cardiaque, leur taux s'élèvent dans le sang à partir de la 4^e heure avec un pic à la 9^e heure et un retour à la normale plus tardif que la troponine entre la 48^e et la 72^e heure (38). Leur sensibilité (17 % à 63 % à l'arrivée aux urgences) est moindre que celle de la troponine et une élévation est constatée dans de nombreuses pathologies (myocardique, rhabdomyolyse, activité musculaire intense, hyperthermie, hypothyroïdie...) (32, 38). La nouvelle définition de l'IDM place le dosage des CKMB comme alternative au dosage de la troponine lorsque son dosage n'est pas disponible (10). Les valeurs limites supérieures de la normale sont définies au 99^e percentile de la normale sur une population saine et à adapter en fonction du sexe du patient (25). Comme la troponine, une cinétique doit être réalisée et un deuxième dosage est requis 6 à 9 h après l'admission en cas de normalité du premier dosage voire 12 h à 24 h après en cas de forte suspicion d'IDM.

3.4.4. L'Heart Fatty Acid Binding Protein

La heart-Fatty Acid Binding Protein (h-FABP) est une protéine de bas poids moléculaire localisée dans les myocytes cardiaques et relarguée dans la circulation 30 minutes après le début d'une nécrose myocardique. On la trouve également dans d'autres tissus et elle s'élève dans les insuffisances cardiaques congestives. Le pic de concentration est entre la 6^e et la 8^e heure et son taux revient à la normale dans les 24 h à 36 h (39, 40).

Des études ont montré que l'h-FABP était plus intéressante que la troponine et la myoglobine pour le diagnostic d'infarctus du myocarde car plus précoce avec une sensibilité de 100 % dans les 3^{es} heures après le début des symptômes (40-42).

Toutefois, dans leur majorité, ces études ont inclus des patients avec des infarctus importants avec des sus-décalages du segment ST. Des études incluant des patients moins sélectionnés n'ont pas montré de résultats aussi intéressants en termes de sensibilité (19, 43, 44).

3.4.5. La copeptine

La copeptine est la partie C-terminale de la prohormone de la vasopressine et est beaucoup plus stable que l'arginine vasopressine. Ce sont des marqueurs de stress reconnus qui s'élèvent dans l'insuffisance cardiaque ou les états de choc. Des études récentes ont montré que la copeptine serait un marqueur pronostique d'IDM mais également diagnostique (45). Une étude réalisée sur une population des urgences publiée récemment a montré que la copeptine est plus élevée chez les patients présentant un IDM. Un taux de copeptine < 14 pmol/l associé à une troponine $\leq 0.01 \mu\text{g/l}$ permettait d'éliminer un IDM avec une sensibilité de 98,8 % et une valeur prédictive négative de 99,7 % (46). Il reste à savoir si cet intérêt persiste avec l'utilisation de la troponine ultrasensible.

3.4.6. Les dosages biologiques au lit du patient

Si le diagnostic de SCA ST+ en préhospitalier est aisé, le diagnostic de SCA non ST+ est plus difficile. L'intérêt d'un dosage des marqueurs au lit du patient grâce à des techniques d'immunofluorescences peut paraître séduisant.

L'ensemble des marqueurs cités précédemment (sauf la copeptine) ont la possibilité d'être dosés au lit du patient. Force est de constater que les sensibilités sont souvent insuffisantes alors même que les délais entre le début de la douleur et le prélèvement sont souvent élevés entre 4 et 12 h (47, 48). Or, les délais de prise en charge en France sont très courts ne permettant pas de mettre en évidence une augmentation de la troponine, la myoglobine et les CPK. Une étude française a toutefois montré que l'augmentation de la troponine permettait d'orienter plus facilement le patient vers un service de cardiologie interventionnelle (49).

Un test qualitatif a été également mis au point pour le dosage de l'h-FABP reposant sur une méthode immunochromatographique détectant la présence d'h-FABP à une concentration de 7 ng/ml. Cette méthode permet la détection d'une nécrose précoce au lit du patient (50, 51). Mais là encore les études ont inclus des patients avec des IDM étendus et des résultats discordants ont été publiés dans d'autres études (19, 44).

4. Les marqueurs pronostiques dans le SCA

Si la recherche d'une confirmation diagnostique d'IDM est fondamentale et prégnante devant toute douleur thoracique, il est tout aussi important d'identifier les patients présentant un SCA à risque d'événements cardio-vasculaires à court et à long terme. Ces patients devront bénéficier de traitements plus agressifs. Comme nous le verrons en médecine d'urgences, la frontière n'est pas toujours nette entre l'évaluation diagnostique et pronostique d'un patient avec une douleur thoracique.

4.1. La troponine

4.1.1. Troponine et SCA avec sus-décalage du segment ST

Il n'y a aucun intérêt diagnostique à doser la troponine devant un SCA avec sus-décalage du segment ST. Le diagnostic repose sur l'association d'une symptomatologie compatible et d'un sus-décalage du segment ST (52). Le traitement doit être mis en œuvre au plus tôt sans attendre le résultat des marqueurs cardiaques. Toutefois l'élévation de la troponine est un facteur de mauvais pronostic et est liée à une moindre recanalisation après thrombolyse ou angioplastie (53). Certains auteurs suggèrent toutefois que ceci est dû en parti au fait que les patients qui ont une élévation de la troponine sont ceux qui, compte tenu de la cinétique de la troponine, sont pris en charge le plus tardivement et donc ont un bénéfice de la revascularisation moindre (32).

4.1.2. Troponine et SCA sans sus-décalage du segment ST (non ST+)

Le risque d'événement cardiaque et de décès est d'autant plus élevé pour les patients présentant un SCA non ST+ qu'il existe une élévation de la troponine et que celle-ci est importante (53, 54). La troponine a été introduite dans différents scores de gravité (TIMI, Pursuit, Grace) (55-57). La stratification du risque de l'ESC classe les patients avec une élévation de la troponine à haut risque nécessitant une prise en charge invasive par angioplastie dans les 72 heures (31). Ces patients ont un bénéfice également à recevoir un traitement par héparine de bas poids moléculaire, d'une association aspirine-clopidogrel et des anti GPIIb/IIIa (32, 37).

Les patients sans élévation de la troponine définissant l'angor instable ont, eux, un bénéfice à un traitement conservateur. Toute la difficulté en urgence est de faire la différence entre un angor instable et un autre diagnostic que le SCA.

4.2. Le Brain Natriurétique Peptide (BNP)

Le BNP est une hormone synthétisée par les myocytes de ventricule gauche et sécrétée lors de la distension de celui-ci. Il est dû au clivage du pro BNP l'autre partie étant le NT-pro BNP. Son élévation comme celle du pro BNP signe une insuffisance cardiaque et il peut être détecté avant même l'apparition de signes cliniques (58).

Ces 2 hormones sont des marqueurs de mauvais pronostic le SCA (59). Le NT-pro BNP est un facteur de mortalité reflétant un infarctus de grande taille avec dysfonction myocardique (60, 61). Dans une étude récente il serait le meilleur marqueur pronostique à court et moyen terme (62).

4.3. La C-reactive protein

Comme nous l'avons vu les marqueurs de l'inflammation sont activés lors de l'athérosclérose. La C-reactive protein (CRP) est une protéine de l'inflammation sécrétée par le foie. Elle a montré son intérêt en prévention primaire comme

marqueur pronostique lié à l'athérosclérose chez les patients asymptomatiques (63). Des études ont également montré l'intérêt pronostique de la CRP à court, moyen et long terme chez les patients présentant un SCA non ST+ (64, 65). Une valeur > 10 mg/m est associée à une risque accru d'événement cardiaque, toutefois les implications thérapeutiques de cette élévation n'ont pas encore été démontrées (63).

4.4. L'hyperglycémie

L'hyperglycémie est un facteur de mauvais pronostic chez les patients coronariens diabétiques connus ou non avec une augmentation de la mortalité de 13 % à 77 % suivant le niveau de l'hyperglycémie (66). Le mécanisme de l'effet délétère de cette hyperglycémie est multifactoriel (dysfonction de la microcirculation, augmentation des marqueurs de l'inflammation, état prothrombotique, majoration de la consommation en oxygène) (67). Des recommandations ont récemment été proposées pour améliorer la prise en charge aux soins intensifs (67). Il est recommandé de doser systématiquement la glycémie chez les patients suspects de SCA (niveau A) et de contrôler régulièrement ce dosage (niveau B). Un taux > 180 mg/dl doit induire un traitement pour un objectif de glycémie entre 90 et 140 mg/dl aux soins intensifs de cardiologie (niveau C). Le traitement de référence en soin intensif cardiologique est l'insuline intraveineuse tout en évitant les hypoglycémies qui sont elles mêmes délétères (niveau B). En dehors des soins intensifs, les recommandations sont de maintenir un objectif de glycémie inférieur 180 mg/dl avec une insulinothérapie sous-cutanée (niveau C). Aucune donnée n'existe actuellement sur le bénéfice d'un contrôle glycémique dès la phase préhospitalière.

5. Synthèse (tableau 3)

Les marqueurs biologiques sont essentiels dans la démarche diagnostique et pronostique dans la prise en charge des SCA. La troponine reste le marqueur de choix pour le diagnostic d'IDM mais son utilisation doit être bien connue des médecins urgentistes. Les autres marqueurs diagnostiques (myoglobine, CPK, h-FABP, copeptine) peuvent avoir une utilité complémentaire de la troponine mais non exclusive. Les marqueurs pronostiques n'ont pas encore de place bien codifiée dans la prise en charge des SCA. De nombreux marqueurs vont apparaître dans les prochaines années et il convient d'être très attentif à leur interprétation et leur utilisation en médecine d'urgence. Des études spécifiques devront être élaborées en situations d'urgences (préhospitalière et accueil hospitalier).

Tableau 3 – Intérêt et utilisation des marqueurs en médecine d'urgence

	Préhospitalier		Accueil des Urgences	
	SCA ST+	Infarctus non ST+	SCA ST+	Infarctus non ST+
Troponine	Au lit du patient : Diagnostic : Pas d'intérêt sauf si bloc de branche gauche de novo sans signes de Sgarbossa à l'ECG Pronostic : pas d'intérêt	Au lit du patient : Diagnostic : Si douleur > 6 heures Pronostic : classification de l'ESC, score de risque Implication thérapeutique	Diagnostic : Pas d'intérêt sauf si bloc de branche gauche de novo sans signes de Sgarbossa à l'ECG Pronostic : score TIMI	Diagnostic : TnT ou TnI Cinétique à l'admission et à la 6 ^e -9 ^e heure sauf si douleur > 24 h Pronostic : classification de l'ESC, score de risque Implication thérapeutique
Troponine ultrasensible	Au lit du patient : Diagnostic : Pas d'intérêt sauf si bloc de branche gauche de novo sans signes de Sgarbossa à l'ECG Pronostic : pas d'intérêt	Au lit du patient : Diagnostic : Si douleur > 3 heures Pronostic : classification de l'ESC, score de gravité. Implication thérapeutique	Diagnostic : Pas d'intérêt sauf si bloc de branche gauche de novo sans signes de Sgarbossa à l'ECG Pronostic : score TIMI	Diagnostic : TnT ou TnI Cinétique à l'admission et à la 4 ^e heure sauf si douleur > 12 h Pronostic : classification de l'ESC, score de gravité. Implication thérapeutique
Myoglobine	Pas d'intérêt	Au lit du patient : Diagnostic : Si douleur > 3 heures à confirmer avec la troponine	Pas d'intérêt	Diagnostic : Si douleur > 3 heures à confirmer avec la troponine

	Préhospitalier			Accueil des Urgences		
	SCA ST+	Infarctus non ST+	Angor instable	SCA ST+	Infarctus non ST+	Angor instable
CK Mb	Pas d'intérêt	Au lit du patient : Diagnostic : si troponine indisponible	Pas d'intérêt	Pas d'intérêt	Diagnostic : si troponine indisponible Cinétique à l'admission et à la 6 ^e -9 ^e heure sauf si douleur > 24 h	Pas d'intérêt
h-FABP	Pas d'intérêt	Au lit du patient : Diagnostic : si douleur < 3 heures en à confirmer avec la troponine	Pas d'intérêt	Pas d'intérêt	Diagnostic : si douleur < 3 heures en à confirmer avec la troponine	Pas d'intérêt
Copeptine	Non étudié	Non étudié	Non étudié	Pas d'intérêt	Diagnostic : utilisation à l'admission à confirmer avec la troponine	
IMA	Pas d'intérêt	Pas d'intérêt	Peu d'intérêt diagnostic	Pas d'intérêt	Pas d'intérêt	Peu d'intérêt diagnostic
BNP/proBNP	Pronostic mais pas d'implication thérapeutique	Pronostic mais pas d'implication thérapeutique	Pas d'intérêt	Pronostic mais pas d'implication thérapeutique	Pronostic mais pas d'implication thérapeutique	Pas d'intérêt
CRPus	Pronostic mais pas d'implication thérapeutique	Pronostic mais pas d'implication thérapeutique	Pas d'intérêt	Pronostic mais pas d'implication thérapeutique	Pronostic mais pas d'implication thérapeutique	Pas d'intérêt
Glycémie	Pronostic : Intérêt de l'insulinothérapie à évaluer	Pronostic : Intérêt de l'insulinothérapie à évaluer	Non étudié	Pronostic : insulinothérapie sous-cutanée	Pronostic : insulinothérapie sous-cutanée	Non étudié

Références

1. Karlson BW, Herlitz J, Pettersson P, Ekvall HE, Hjalmarson A. Patients admitted to the emergency room with symptoms indicative of acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1991 ; 230(3) : 251-8.
2. Cochrane DG AJ, Graff LG. Epidemiology of observation services. Graff L ed. Boston: Andover Medical Publisher ; 1993.
3. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002 ; 23(15) : 1153-76.
4. Mant J, McManus RJ, Oakes RA et al. Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care. *Health Technol Assess* 2004 ; 8(2) : iii, 1-158.
5. Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J. Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 2004 ; 93(1) : 63-73.
6. Roy P, Calvel L, Dubart A, Jabre P, Ricard-Hibon A, Thys F. Guide Pratique de Recherche Clinique. Milon-La-Chapelle ; 2008.
7. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994 ; 90(1) : 583-612.
8. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36(3) : 970-1062.
9. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36(3) : 959-69.
10. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007 ; 28(20) : 2525-38.
11. Apple FS, Wu AH, Mair J et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005 ; 51(5) : 810-24.
12. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction--an overview. *Heart Lung Circ* 2007 ; 16 Suppl 3 : S71-82.
13. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001 ; 47(3) : 464-70.
14. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003 ; 49(4) : 581-5.
15. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000 ; 19(4) : 311-5.
16. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004 ; 21(1) : 29-34.
17. Roy D, Quiles J, Aldama G et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal

- or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004 ; 97(2) : 297-301.
18. Keating L, Bengler JR, Beetham R et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006 ; 23(10) : 764-8.
 19. Charpentier S, Ducassé J, Cournot M et al. Clinical assessment of Ischemia Modified Albumin and heart-Fatty Acid Binding Protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine Journal* 2010 ; in press.
 20. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984 ; 108(1) : 150-8.
 21. Capolaghi B, Charbonnier B, Dumontet M et al. [Prescription, assay and interpretation of cardiac troponins tests: guidelines from SFBC-CNBC troponin working group]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005 ; 63(3) : 245-61.
 22. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001 ; 38(Pt 5) : 423-49.
 23. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PA, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998 ; 44(9) : 1919-24.
 24. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000 ; 102(11) : 1216-20.
 25. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL 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(4) : 552-74.
 26. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004 ; 50(2) : 327-32.
 27. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AH, Jaffe AS. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005 ; 51(11) : 2198-200.
 28. Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin North Am* 2007 ; 91(4) : 657-81 ; xi.
 29. Lin JC, Apple FS, Murakami MM, Luepker RV. Rates of positive cardiac troponin I and creatine kinase MB mass among patients hospitalized for suspected acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2004 ; 50(2) : 333-8.
 30. Bonaca MP, Morrow DA. Defining a role for novel biomarkers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2008 ; 54(9) : 1424-31.
 31. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007 ; 28(13) : 1598-660.
 32. Jaffe AS. Use of biomarkers in the emergency department and chest pain unit. *Cardiol Clin* 2005 ; 23(4) : 453-65, vi.
 33. Keller T, Zeller T, Peetz D et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009 ; 361(9) : 868-77.
 34. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009 ; 361(9) : 858-67.
 35. Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays. *N Engl J Med* 2009 ; 361(9) : 913-5.

36. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001 ; 19(2) : 321-37.
37. Pollack CV, Jr., Braunwald E. 2007 update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. *Ann Emerg Med* 2008 ; 51(5) : 591-606.
38. Wong SS. Strategic utilization of cardiac markers for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Clin Lab Sci* 1996 ; 26(4) : 301-12.
39. Alhadi HA, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *Qjm* 2004 ; 97(4) : 187-98.
40. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 2005 ; 352(1-2) : 15-35.
41. Seino Y, Tomita Y, Takano T, Ohbayashi K. Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction: comparison between heart-type fatty acid-binding protein and troponin T tests. *Circ J* 2004 ; 68(2) : 144-8.
42. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol* 2004 ; 93(5) : 388-97.
43. Ghani F, Wu AH, Graff L et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2000 ; 46(5) : 718-9.
44. Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, Gonzalo FE, Sanchez MS, Oliva LI. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med* 2008 ; 15(3) : 140-4.
45. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007 ; 115(16) : 2103-10.
46. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54(1) : 60-8.
47. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997 ; 337(23) : 1648-53.
48. Panteghini M, Cuccia C, Pagani F, Turla C. Comparison of the diagnostic performance of two rapid bedside biochemical assays in the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1998 ; 21(6) : 394-8.
49. Viggiano M, Marx J, Fievet ML. Prehospital diagnosis and direction of patients suspected of acute coronary syndrome. Feasibility of the combined evaluation of a single blood sample value of cardiac troponin-I, myoglobin and creatine phosphokinase MB. *JEUR* 2000 ; 13 : 229-34.
50. Ecollan P, Collet JP, Boon G et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay. *Int J Cardiol* 2007 ; 119(3) : 349-54.
51. Liao J, Chan CP, Cheung YC et al. Human heart-type fatty acid-binding protein for on-site diagnosis of early acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2009 ; 133(3) : 420-3.
52. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008 ; 29(23) : 2909-45.

53. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996 ; 335(18) : 1333-41.
54. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996 ; 335(18) : 1342-9.
55. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama* 2000 ; 284(7) : 835-42.
56. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama* 2004 ; 291(22) : 2727-33.
57. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000 ; 101(22) : 2557-67.
58. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002 ; 347(3) : 161-7.
59. Grabowski M, Filipiak KJ, Karpinski G et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide levels on admission in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2005 ; 60(5) : 537-42.
60. Lindahl B, Lindback J, Jernberg T et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45(4) : 533-41.
61. Nilsson JC, Groenning BA, Nielsen G et al. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002 ; 143(4) : 696-702.
62. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009 ; 54(4) : 357-64.
63. Paillard F, Froger-Bompas C. Les nouveaux facteurs de risque : CRP, homocystéine, Lp(a), IPS, EIM... In : Masson, ed. *Cardiologie de maladies vasculaires*. Paris ; 2007 : 317-20.
64. James SK, Armstrong P, Barnathan E et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41(6) : 916-24.
65. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003 ; 107(3) : 499-511.
66. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005 ; 111(23) : 3078-86.
67. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008 ; 117(12) : 1610-9.

RÉFÉRENCES

1. Karlson BW, Herlitz J, Pettersson P, Ekvall HE, Hjalmarson A. Patients admitted to the emergency room with symptoms indicative of acute myocardial infarction. *J Intern Med* 1991;230(3):251-8.
2. Cochrane DG AJ, Graff LG. Epidemiology of observation services. Graff L ed. Boston: Andover Medical Publisher; 1993.
3. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002;23(15):1153-76.
4. Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21(4):275-83.
5. Mant J, McManus RJ, Oakes RA, et al. Systematic review and modelling of the investigation of acute and chronic chest pain presenting in primary care. *Health Technol Assess* 2004;8(2):iii, 1-158.
6. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28(13):1598-660.
7. Charpentier S, Ducassé J, Cournot M, et al. Clinical assessment of Ischemia Modified Albumin and heart-Fatty Acid Binding Protein in the early diagnosis of non-ST-elevation acute coronary syndrome in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine Journal* 2010;17(1):27-35.
8. Charpentier S, Cournot M, Lauque D, et al. Usefulness of initial glucose level to improve acute coronary syndrome diagnosis in the Emergency Department. *Emergency Medicine Journal* 2010;20.
9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90(1):583-612.
10. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):970-1062.
11. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979;59(3):607-9.
12. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36(3):959-69.
13. Saenger AK, Jaffe AS. The use of biomarkers for the evaluation and treatment of patients with acute coronary syndromes. *Med Clin North Am* 2007;91(4):657-81; xi.
14. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007;28(20):2525-38.
15. Apple FS, Wu AH, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005;51(5):810-24.
16. Collinson PO, Gaze DC. Biomarkers of cardiovascular damage and dysfunction--an overview. *Heart Lung Circ* 2007;16 Suppl 3:S71-82.
17. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001;47(3):464-70.
18. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49(4):581-5.
19. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19(4):311-5.

20. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21(1):29-34.
21. Quiles J, Roy D, Gaze D, et al. Relation of ischemia-modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2003;92(3):322-4.
22. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107(19):2403-5.
23. Wu AH, Morris DL, Fletcher DR, Apple FS, Christenson RH, Painter PC. Analysis of the Albumin Cobalt Binding (ACB) test as an adjunct to cardiac troponin I for the early detection of acute myocardial infarction. *Cardiovasc Toxicol* 2001;1(2):147-51.
24. Roy D, Quiles J, Aldama G, et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004;97(2):297-301.
25. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984;108(1):150-8.
26. Capolaghi B, Charbonnier B, Dumontet M, et al. [Prescription, assay and interpretation of cardiac troponins tests: guidelines from SFBC-CNBC troponin working group]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2005;63(3):245-61.
27. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem* 2001;38(Pt 5):423-49.
28. Ricchiuti V, Voss EM, Ney A, Odland M, Anderson PA, Apple FS. Cardiac troponin T isoforms expressed in renal diseased skeletal muscle will not cause false-positive results by the second generation cardiac troponin T assay by Boehringer Mannheim. *Clin Chem* 1998;44(9):1919-24.
29. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000;102(11):1216-20.
30. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, 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(4):552-74.
31. Panteghini M, Pagani F, Yeo KT, et al. Evaluation of imprecision for cardiac troponin assays at low-range concentrations. *Clin Chem* 2004;50(2):327-32.
32. Apple FS, Parvin CA, Buechler KF, Christenson RH, Wu AH, Jaffe AS. Validation of the 99th percentile cutoff independent of assay imprecision (CV) for cardiac troponin monitoring for ruling out myocardial infarction. *Clin Chem* 2005;51(11):2198-200.
33. Lin JC, Apple FS, Murakami MM, Luepker RV. Rates of positive cardiac troponin I and creatine kinase MB mass among patients hospitalized for suspected acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2004;50(2):333-8.
34. Bonaca MP, Morrow DA. Defining a role for novel biomarkers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2008;54(9):1424-31.
35. Jaffe AS. Use of biomarkers in the emergency department and chest pain unit. *Cardiol Clin* 2005;23(4):453-65, vi.
36. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361(9):868-77.
37. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361(9):858-67.
38. Morrow DA. Clinical application of sensitive troponin assays. *N Engl J Med* 2009;361(9):913-5.
39. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19(2):321-37.
40. Kemp M, Donovan J, Higham H, Hooper J. Biochemical markers of myocardial injury. *Br J Anaesth* 2004;93(1):63-73.

41. Pollack CV, Jr., Braunwald E. 2007 update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. *Ann Emerg Med* 2008;51(5):591-606.
42. Wong SS. Strategic utilization of cardiac markers for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Clin Lab Sci* 1996;26(4):301-12.
43. Alhadi HA, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid-binding protein. *Qjm* 2004;97(4):187-98.
44. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta* 2005;352(1-2):15-35.
45. Seino Y, Tomita Y, Takano T, Ohbayashi K. Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction: comparison between heart-type fatty acid-binding protein and troponin T tests. *Circ J* 2004;68(2):144-8.
46. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol* 2004;93(5):388-97.
47. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, et al. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 2007;115(16):2103-10.
48. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1):60-8.
49. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337(23):1648-53.
50. Panteghini M, Cuccia C, Pagani F, Turla C. Comparison of the diagnostic performance of two rapid bedside biochemical assays in the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1998;21(6):394-8.
51. Viggiano M, Marx J, Fievet ML. Prehospital diagnosis and direction of patients suspected of acute coronary syndrome. Feasibility of the combined evaluation of a single blood sample value of cardiac troponin-I, myoglobin and creatine phosphokinase MB. *JEUR* 2000;13:229-34.
52. Ecollan P, Collet JP, Boon G, et al. Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay. *Int J Cardiol* 2007;119(3):349-54.
53. Liao J, Chan CP, Cheung YC, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein for on-site diagnosis of early acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2009;133(3):420-3.
54. Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, Gonzalo FE, Sanchez MS, Oliva LI. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med* 2008;15(3):140-4.
55. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29(23):2909-45.
56. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996;335(18):1333-41.
57. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335(18):1342-9.
58. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama* 2000;284(7):835-42.
59. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *Jama* 2004;291(22):2727-33.

60. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101(22):2557-67.
61. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347(3):161-7.
62. Grabowski M, Filipiak KJ, Karpinski G, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide levels on admission in patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2005;60(5):537-42.
63. Lindahl B, Lindback J, Jernberg T, et al. Serial analyses of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a Fragmin and fast Revascularisation during In Stability in Coronary artery disease (FRISC)-II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(4):533-41.
64. Nilsson JC, Groenning BA, Nielsen G, et al. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. *Am Heart J* 2002;143(4):696-702.
65. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Prognostic value of biomarkers during and after non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(4):357-64.
66. Paillard F, Froger-Bompas C. Les nouveaux facteurs de risque: CRP, homocysteine, Lp(a), IPS, EIM... In: Masson, ed. *Cardiologie de maladies vasculaires*. Paris; 2007:317-20.
67. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):916-24.
68. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499-511.
69. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111(23):3078-86.
70. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008;117(12):1610-9.
71. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69(3):89-95.
72. Lassere MN, Johnson KR, Boers M, et al. Definitions and validation criteria for biomarkers and surrogate endpoints: development and testing of a quantitative hierarchical levels of evidence schema. *J Rheumatol* 2007;34(3):607-15.
73. Longrois D, Agavrioloia M, Devaux Y, Mertes PM. [Comments on methodological problems related to the use of biomarkers in clinical practice and research]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28(5):473-81.
74. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *Bmj* 2002;324(7336):539-41.
75. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R, Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45(7):1104-21.
76. Elie C, Coste J. A methodological framework to distinguish spectrum effects from spectrum biases and to assess diagnostic and screening test accuracy for patient populations: application to the Papanicolaou cervical cancer smear test. *BMC Med Res Methodol* 2008;8:7.
77. Leeftang MM, Bossuyt PM, Irwig L. Diagnostic test accuracy may vary with prevalence: implications for evidence-based diagnosis. *J Clin Epidemiol* 2009;62(1):5-12.
78. Grenier B. *Justifier les décisions médicales et maîtriser les coûts*. 6e édition ed. Paris: Masson; 2006.

79. Nendaz MR, Perrier A. [Bayes theorem and likelihood ratios]. *Rev Mal Respir* 2004;21(2 Pt 1):394-7.
80. Grenier B. *Evaluation de la décision médicale*. Paris: Masson; 2000.
81. Perneger T, Perrier A. [Analysis of a diagnostic test: ROC curve or "receiver operating characteristic"]. *Rev Mal Respir* 2004;21(2 Pt 1):398-401.
82. Moise A, Salamon R, Commenges D, Clement B. [Use of ROC curves]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1986;34(3):209-17.
83. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116(5):291-9.
84. Halkin A, Reichman J, Schwaber M, Paltiel O, Brezis M. Likelihood ratios: getting diagnostic testing into perspective. *Qjm* 1998;91(4):247-58.
85. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med* 1975;293(5):257.
86. Delacour H, François N, Servonnet A, Gentile A, Roche B. Likelihood ratios: a powerful tool for biological test's interpretation. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* 2009;24:92-9.
87. Coste J, Jourdain P, Pouchot J. A gray zone assigned to inconclusive results of quantitative diagnostic tests: Application to the use of brain natriuretic peptide for diagnosis of heart failure in acute dyspneic patients. *Clin Chem* 2006;52(12):2229-35.
88. Ray P, Le Manach Y, Riou B, Houle TT. Statistical Evaluation of a Biomarker. *Anesthesiology*.
89. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol* 2003;56(11):1129-35.
90. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004;159(9):882-90.
91. Rockhill B, Kawachi I, Colditz GA. Individual risk prediction and population-wide disease prevention. *Epidemiol Rev* 2000;22(1):176-80.
92. Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *Bmj* 1999;319(7224):1562-5.
93. Nendaz MR, Perrier A. [Study evaluating a diagnostic test: a readers' guide]. *Rev Mal Respir* 2004;21(4 Pt 2):S26-36.
94. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355(25):2631-9.
95. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008;27(2):157-72; discussion 207-12.
96. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009;150(11):795-802.
97. Lord SJ, Irwig L, Simes RJ. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med* 2006;144(11):850-5.
98. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(7):e1-e157.
99. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49(8):907-16.
100. Abadie JM, Blassingame CL, Bankson DD. Albumin cobalt binding assay to rule out acute coronary syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2005;35(1):66-72.

101. Keating L, Bengler JR, Beetham R, et al. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006;23(10):764-8.
102. Alhashemi JA. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2006;24(2):149-55.
103. Collinson PO, Gaze DC, Bainbridge K, et al. Utility of admission cardiac troponin and "Ischemia Modified Albumin" measurements for rapid evaluation and rule out of suspected acute myocardial infarction in the emergency department. *Emerg Med J* 2006;23(4):256-61.
104. Liyan C, Jie Z, Yonghua W, Xiaozhou H. Assay of ischemia-modified albumin and C-reactive protein for early diagnosis of acute coronary syndromes. *J Clin Lab Anal* 2008;22(1):45-9.
105. Ghani F, Wu AH, Graff L, et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2000;46(5):718-9.
106. Glatz JF, Kleine AH, van Nieuwenhoven FA, Hermens WT, van Dieijen-Visser MP, van der Vusse GJ. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans. *Br Heart J* 1994;71(2):135-40.
107. Glatz JF, van der Vusse GJ, Simoons ML, Kragten JA, van Dieijen-Visser MP, Hermens WT. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1998;272(1):87-92.
108. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(3):231-8.
109. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99(2):96-104.
110. Body R, McDowell G, Carley S, Mackway-Jones K. Do risk factors for chronic coronary heart disease help diagnose acute myocardial infarction in the Emergency Department? *Resuscitation* 2008;79(1):41-5.
111. Han JH, Lindsell CJ, Storrow AB, et al. The role of cardiac risk factor burden in diagnosing acute coronary syndromes in the emergency department setting. *Ann Emerg Med* 2007;49(2):145-52, 52 e1.
112. Miller CD, Fermann GJ, Lindsell CJ, et al. Initial risk stratification and presenting characteristics of patients with evolving myocardial infarctions. *Emerg Med J* 2008;25(8):492-7.
113. Timmer JR, Bilo HJ, Ottervanger JP, et al. Dysglycemia in suspected acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med* 2005;16(1):29-33.
114. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
115. Charpentier S, Ducassé J, Lauque D. Douleur thoracique et syndrome coronaire aigu non ST+ : un diagnostic difficile en médecine d'urgence. *JEUR* 2010;23:11-6.
116. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005;111(6):754-60.
117. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *Jama* 2007;298(7):765-75.
118. Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H, et al. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care* 2001;24(5):897-901.
119. Karlsberg RP, Cryer PE, Roberts R. Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction: relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J* 1981;102(1):24-9.
120. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Glas AS, Bossuyt PM, Kleijnen J. Sources of variation and bias in studies of diagnostic accuracy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(3):189-202.

121. Reid MC, Lachs MS, Feinstein AR. Use of methodological standards in diagnostic test research. Getting better but still not good. *Jama* 1995;274(8):645-51.
122. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *Jama* 1999;282(11):1061-6.
123. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Clin Chem* 2003;49(1):7-18.
124. Smidt N, Rutjes AW, van der Windt DA, et al. Reproducibility of the STARD checklist: an instrument to assess the quality of reporting of diagnostic accuracy studies. *BMC Med Res Methodol* 2006;6:12.
125. Whiting P, Westwood M, Burke M, Sterne J, Glanville J. Systematic reviews of test accuracy should search a range of databases to identify primary studies. *J Clin Epidemiol* 2008;61(4):357-64.
126. Leeflang MM, Scholten RJ, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM. Use of methodological search filters to identify diagnostic accuracy studies can lead to the omission of relevant studies. *J Clin Epidemiol* 2006;59(3):234-40.
127. Haltern G, Peiniger S, Bufe A, Reiss G, Gulker H, Scheffold T. Comparison of usefulness of heart-type fatty acid binding protein versus cardiac troponin T for diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*;105(1):1-9.
128. Ilva T, Lund J, Porela P, et al. Early markers of myocardial injury: cTnl is enough. *Clin Chim Acta* 2009;400(1-2):82-5.
129. Liyan C, Jie Z, Xiaozhou H. Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values. *J Clin Lab Anal* 2009;23(1):14-8.
130. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 2008;29(23):2843-50.
131. Figiel L, Kasprzak JD, Peruga J, et al. Heart-type fatty acid binding protein--a reliable marker of myocardial necrosis in a heterogeneous group of patients with acute coronary syndrome without persistent ST elevation. *Kardiol Pol* 2008;66(3):253-9, discussion 60-1.
132. Lefevre G, Fayet JM, Graine H, et al. [Multicenter evaluation of h-FABP semi-quantitative assay (Cardio Detect) in central laboratory: the point in acute myocardial infarction diagnosis]. *Ann Biol Clin (Paris)* 2007;65(4):377-84.
133. Mad P, Domanovits H, Fazelnia C, et al. Human heart-type fatty-acid-binding protein as a point-of-care test in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Qjm* 2007;100(4):203-10.
134. Ruzgar O, Bilge AK, Bugra Z, et al. The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase-myocardial band. *Heart Vessels* 2006;21(5):309-14.
135. Alansari SE, Croal BL. Diagnostic value of heart fatty acid binding protein and myoglobin in patients admitted with chest pain. *Ann Clin Biochem* 2004;41(Pt 5):391-6.
136. Seino Y, Ogata K, Takano T, et al. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med* 2003;115(3):185-90.
137. Hastrup B, Gill S, Kristensen SR, et al. Biochemical markers of ischaemia for the early identification of acute myocardial infarction without ST segment elevation. *Cardiology* 2000;94(4):254-61.
138. Ishii J, Wang JH, Naruse H, et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997;43(8 Pt 1):1372-8.
139. Nierenberg AA, Feinstein AR. How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. *Jama* 1988;259(11):1699-702.
140. Hjortshoj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. *Am J Emerg Med*;28(2):170-6.

141. Shen XL, Lin CJ, Han LL, Lin L, Pan L, Pu XD. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.*
142. Smidt N, Rutjes AW, van der Windt DA, et al. The quality of diagnostic accuracy studies since the STARD statement: has it improved? *Neurology* 2006;67(5):792-7.

TABLES des ILLUSTRATIONS

1. TABLEAUX

Tableau 1 : Classification des différents types d'IDM en 2007 (14).....	8
Tableau 2 : Elévation de la troponine en dehors d'une coronaropathie (14).....	12
Tableau 3 : Tableau de contingence	22
Tableau 4 : Apport diagnostique d'un test en fonction de la valeur des RV ⁺ ou RV ⁻	30
Tableau 5 : Caractéristiques de la population en fonction de la catégorisation finale	57
Tableau 6 : Performances de l'IMA pour le diagnostic de SCA non ST+	59
Tableau 7 : Performances de l'h-FABP en fonction de la classification des « douteux ».....	59
Tableau 8 : Performances de l'h-FABP en fonction du diagnostic final et du délai du début de la douleur.....	60
Tableau 9 : Modèles de la prise en charge habituelle des douleurs thoraciques en urgences pour le diagnostic de SCA non ST+.....	62
Tableau 10 : Modèles de la prise en charge habituelle des douleurs thoraciques en urgences pour le diagnostic d'IDM non ST+.....	64
Tableau 11 : Valeurs médianes (intervalles interquartiles) et moyennes de l'h-FABP pour le diagnostic de SCA versus pas de SCA et IDM versus pas d'IDM	71
Tableau 12 Performances de l'h-FABP pour la valeur seuil de 0,97 ng/ml	72
Tableau 13 : Performances pour le diagnostic d'IDM pour une valeur seuil de 1,71 ng/ml.....	73
Tableau 14 : Distribution des patients en fonction du seuil de 7ng/ml et du diagnostic final.....	74
Tableau 15 : Performances de l'h-FABP pour une valeur seuil identique à celle de l'h-FABP qualitative (7ng/ml)	75
Tableau 16 : Valeurs médianes (IQ) et moyennes (\pm ET) de l'h-FABP quantitative en fonction des résultats de l'h-FABP qualitative	76
Tableau 17 : Comparaison de la distribution des patients en fonction de la positivité ou non des 2 marqueurs	76
Tableau 18 : Caractéristiques des patients en fonction du diagnostic final de	83
Tableau 19 : Facteurs associés au diagnostic de SCA (analyse multi variée).....	84

Tableau 20 : Association entre l'hyperglycémie et le diagnostic de SCA stratifiée sur les antécédents de diabète.....	85
Tableau 21 : Performances de l'hyperglycémie pour le diagnostic de SCA	86
Tableau 22 : Modèles de prise en charge habituelle de SCA sans et avec l'hyperglycémie	87
Tableau 23 : Biais et variabilités dans les études de performances de test.....	93
Tableau 24 : Guide de lecture critique d'article selon la HAS	95
Tableau 25 : Critères de STARD (123).....	96
Tableau 26 : Description des études évaluant les performances de l'h-FABP.....	107
Tableau 27 : Nombre d'articles répondant aux items de notre grille d'évaluation	119
Tableau 28 : Nombre d'articles répondant aux critères de STARD.....	121
Tableau 29 : Phase d'évaluation d'un test.....	125
Tableau 30 : Description des études dans les articles sélectionnés	129
Tableau 31 : Nombre d'articles répondant aux items de la grille d'évaluation.....	135
Tableau 32 : Nombre d'articles répondant aux critères de STARD.....	137

2. FIGURES

Figure 1 : Classification des SCA en 2000 (12).....	7
Figure 2 : Principaux marqueurs cardiaques	9
Figure 3 : Courbe ROC	25
Figure 4 : Comparaison de deux courbes ROC	26
Figure 5 : Variation des VPP et VPN en fonction de la prévalence.....	28
Figure 6 : Nomogramme de Fagan.....	31
Figure 7 : Raisonnement médical (86)	32
Figure 8 : Évaluation de plusieurs tests successifs (86)	33
Figure 9 : Construction de la zone grise d'après un schéma de Coste et coll.(87).....	34
Figure 10 : Correspondance entre OR et courbe ROC	35

Figure 11 : Distribution de la probabilité du marqueur X chez les malades (courbes continues D) et les non malades (courbes discontinues) correspondant au modèle logistique $\text{logit}P(M=1/X)=\alpha+\beta X$	37
Figure 12 : Taux de vrais positifs versus taux de faux positifs associés à une catégorisation dichotomique du marqueur continu selon le critère de décision $X>s$ (seuil) pour les 6 scénarii de la figures précédente.....	38
Figure 13 : Distribution de l' α -foetoprotéine chez les femmes enceintes pour le diagnostic de spina bifida et distribution de la cholestérolémie chez les hommes pour le diagnostic de maladies cardiovasculaires (92).....	39
Figure 14 : Apport additionnel du CA 125 par rapport au CA19-9 pour le diagnostic de cancer du pancréas	42
Figure 15 : Diagramme d'inclusion.....	55
Figure 16 : Courbes ROC de l'IMA pour le diagnostic de SCA.....	58
Figure 17 : Construction des courbes ROC des modèles 1 et 2 pour le diagnostic de SCA	63
Figure 18 : Construction des courbes ROC des modèles 3 et 4 pour le diagnostic d'IDM non ST+	65
Figure 19 : Performances de l'h-FABP pour le diagnostic de SCA (courbe ROC)	72
Figure 20 : Performances de l'h-FABP pour le diagnostic d'IDM (courbe ROC).....	73
Figure 21 : Courbe ROC de la glycémie pour le diagnostic de SCA	81
Figure 22 : Construction de la courbe ROC des deux modèles.....	88
Figure 23 : Diagramme d'inclusion selon STARD	100
Figure 24 : Analyse temporelle des articles concernant l'h-FABP	127
Figure 25 : Analyse temporelle des articles concernant l'IMA.....	140

Abréviations

ARC	Attaché De Recherche Clinique
ATCD	Antécédents
AUC	Area Under The Curve
BNP	Brain Natriurétique Peptide
CHIVA	Centre Hospitalier Intercommunal Du Val d'Ariège
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CK	Creatinine Kinases
CRP	C Reactive Protein
CV	Coefficient De Variation
DT	Douleur Thoracique
ECG	Electrocardiogramme
ESC	European Society Of Cardiology
ET	Ecart Type
FFAu	Unbound Free Fatty Acid
FN	Faux Négatif
FP	Faux Positif
HAS	Haute Autorité De Santé
h-FABP	H-Fatty Acid Binding Protein
IC95%	Intervalle de Confiance A 95%
IDI	Integrated Discrimination Improvement
IDM	Infarctus Du Myocarde

IMA	Ischemia Modifie Albumin
IMC	Indice De Masse Corporelle
IQ	Inter Quartil
NRI	Net Reclassification Improvement
NSTEMI	Non ST Elevation Myocardial Infarction
OR	Odds Ratio
p	Probabilité
ROC	Receiver Operating Characteristic
RV	Rapport De Vraisemblance
SCA	Syndrome Coronaire Aigu
SCA non ST+	Syndrome Coronaire Aigu Sans Elévation Du Segment ST
SCA ST+	Syndrome Coronaire Aigu Avec Elévation Du Segment ST
Se	Sensibilité
SMUR	Service Mobile d'Urgences Et De Réanimation
Spé ou Sp	Spécificité
STARD	
STARD	Standards For Reporting Of Diagnostic Accuracy
STEMI	ST Elevation Myocardial Infarction
Test ACB	Test Albumin Cobalt Binding
TFN	Taux De Faux Négatifs
TFP	Taux De Faux Positifs
TnI	Troponine I
TnT	Troponine T

TVN	Taux De Vrais Négatifs
TVP	Taux De Vrais Positifs
VN	Vrai Négatif
VP	Vrai Positif
VPN	Valeur Prédictive Négative
VPP	Valeur Prédictive Positive

ANNEXE : PHRC Régional 2005

PHRC régional N°0503408	PROTOCOLE D'ESSAI CLINIQUE :	Version n°2
		Page 197/208
		date :15.12.2005

TITRE:	Analyse en médecine d'urgence d'une stratégie d'utilisation combinée de deux marqueurs biologiques dans le diagnostic de syndrome coronaire aigu non ST+ : étude des performances combinées de la h-FABP et de l'IMA dès la 1 ^{ère} heure de prise en charge.	
PROMOTEUR :	Nom :Adresse : téléphone:	CHU de Toulouse Hôtel Dieu, 2 rue Viguerie TSA 80035 31 059 Toulouse Cedex 9 Tél : 05 61 77 87 71
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	Nom : Adresse : téléphone:	CHARPENTIER Sandrine Pôle de Médecine d'Urgences, SAU CHU Toulouse-Purpan , place du dr Baylac 31059 Toulouse 05.61.77.23.58
CO-INVESTIGATEURS:	Nom : Adresse : téléphone:	DUCASSÉ Jean Louis SAMU 31 CHU Purpan place du dr Baylac 31059 Toulouse 05.61.77.24.90 LAUQUE Dominique Département des urgences CHU Toulouse Rangueil av Jean Poulhes 31059 Toulouse 05.61.77.23.58 JUCHET Henri Département des urgences, CHU Rangueil , av Jean Poulhes 31059 Toulouse 05.61.32.31.36 BAIXAS Cécile Fédération de cardiologie CHU Rangueil av Jean Poulhes 31059 Toulouse 05.61.32.26.61 GALINIER Michel Fédération de cardiologie, CHU Rangueil av Jean Poulhes 31059 Toulouse 05.61.32.26.61 DE LA FARGE France Biochimie Rangueil av Jean Poulhes 31059 Toulouse 05.61.32.28.08 SALVAYRE Robert Pôle de biologie, CHU Rangueil av Jean Poulhes 31059 Toulouse 05.61.32.28.08 MAUPAS-SCHWALM Françoise Pôle de biologie, CHU Rangueil av Jean Poulhes 31059 Toulouse 05.61.32.28.08 CHANSOU Alain Département Département SAMU- SMUR- SAU-Réanimation CH du Val d'Ariège, chemin Barrau 09000 St Jean de Verges 05.61.03.32.20 MIMOUN Stéphanie Département SAMU- SMUR-SAU – Réanimation CH du Val d'Ariège chemin Barrau 09000 St Jean de Verges 05.61.03.32.20 DESTRAC Sylvain département de spécialités médicales, CH du Val d'Ariège chemin Barrau 09000 St Jean de Verges 05.61.03.31.30 LANDREAUD Francis Département de biologie, CH du Val d'Ariège chemin Barrau 09000 St Jean de Verges 05.61.03.30.96

TYPE D'ETUDE:	Etude d'évaluation de la qualité d'un test diagnostique Multicentrique, régionale, multidisciplinaire
DUREE DU PROJET :	1 an
NOMBRE DE SUJETS :	700
LOI HURIET-SERUSCLAT modifiée	<i>OUI sans bénéfice individuel direct</i>
ASSURANCE (nom et n° de police):	Gerling N°contrat 906712005027
MOTS CLES :	Marqueurs cardiaques, IMA, h-FABP, syndrome coronaire aigu

**Title: Clinical assesement of biomarkers of acute coronary syndromes in
Emergency Medicine**

Abstract

We studied the performance of cardiac biomarkers for diagnosis of non ST elevation acute coronary syndrome (ACS) in emergency medicine and performed a critical analysis of methods used to evaluate these markers in the literature.

We conducted a multidisciplinary study, single center evaluation of diagnostic tests. Consecutive patients admitted in the emergency department for a chest pain suspected of ACS were included. The performances of three markers were studied: h-Fatty Acid Binding Protein (h-FABP), Ischemia Modified Albumin (IMA) and hyperglycemia.

We found that:

- 1 / The performances of the IMA were insufficient for the diagnosis of SCA.
- 2 / h-FABP measured with a qualitative test, was a diagnostic marker of non ST ACS but did not add information to a predictive model that included the usual diagnostic tools.
- 3 / h-FABP measured with a quantitative test also did not add incremental information in the predictive model of ACS. Concordance between the qualitative and quantitative test was poor ($\kappa = 0.4$).
- 4 / Hyperglycemia was an independent factor associated with the diagnosis of ACS, but did not change the patient classification measured by the c-statistic.

In the second part of this work we wanted to know why our results were discordant compared to literature data. We have developed a checklist of methodological expertise for performance analysis of ACS diagnostic tests, which we applied to the articles selected in Medline. The analysis of the literature showed that studies were often methodologically weak, conducted on selected population and with endpoints improving test performance. Then, we considered steps and conditions that lead a diagnostic test from its technical development to its use in practice routine.

AUTEUR : ALBERT-CHARPENTIER Sandrine

TITRE : Evaluation des tests biologiques pour le diagnostic d'évènements coronariens aigus en médecine d'urgence

DIRECTEUR DE THESE : Pr Thierry LANG

LIEU ET DATE DE LA SOUTENANCE : Toulouse, le 27 septembre 2010

RESUME EN FRANÇAIS

L'objectif de cette thèse était d'évaluer les performances de marqueurs cardiaques pour le diagnostic de syndrome coronaire aigu non ST+ en médecine d'urgence puis de faire une analyse critique des méthodes utilisées pour l'évaluation de ces marqueurs dans la littérature.

Nous avons réalisé une étude multidisciplinaire, monocentrique d'évaluation de tests diagnostiques. Nous avons inclus tout patient pris en charge en urgence pour une douleur thoracique non traumatique d'allure angineuse. Nous avons évalué les performances de trois marqueurs de SCA : l'h-Fatty Acid Binding Protein (h-FABP), l'Ischemia Modified Albumin (IMA) et l'hyperglycémie. Nous avons montré que :

1/ Les performances de l'IMA sont insuffisantes pour le diagnostic de SCA.

2/ L'h-FABP, dosée par une méthode qualitative, est un marqueur diagnostique de SCA non ST+ dont les performances sont insuffisantes pour améliorer la prise en charge des patients.

3/ L'h-FABP, dosée par une méthode quantitative, n'apporte pas non plus d'information supplémentaire au modèle prédictif de SCA. La concordance entre les 2 tests (qualitatif et quantitatif) était médiocre ($\kappa=0,4$).

4/ L'hyperglycémie est un facteur indépendant associé au diagnostic de SCA, mais ne modifie pas la classification des patients mesurée par la statistique c.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons voulu savoir pourquoi nos résultats étaient discordants par rapport aux données de la littérature. Nous avons élaboré une grille d'expertise méthodologique adaptée à l'analyse des performances diagnostiques des tests dans le SCA que nous avons appliquée aux articles sélectionnés dans Medline. L'analyse de la littérature a montré que les études étaient le plus souvent méthodologiquement médiocres, réalisées sur des populations sélectionnées et avec des critères de jugement non pertinents.

Ceci nous conduit à une réflexion sur les conditions et les modalités qui peuvent conduire un test de la mise au point technique à la pratique en routine.

MOTS CLES

Epidémiologie clinique, test diagnostique, sensibilité, spécificité, infarctus du myocarde, syndrome coronaire aigu, h-Fatty Acid Binding Protein, l'Ischemia Modified Albumin, hyperglycémie.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Epidémiologie

LABORATOIRE D'ACCUEIL : INSERM U558, 37 allées Jules Guesdes 31073 Toulouse