

Dyspnée aiguë : échographie ou biomarqueurs. Pour les biomarqueurs

Pr Sandrine Charpentier

*Pôle de Médecine d'Urgences, CHU Toulouse, Urgences Rangueil, 1 avenue Jean Poulhès,
31059 Toulouse*

charpentier.s@chu-toulouse.fr

Points essentiels

- les biomarqueurs sont utiles dans des situations cliniques dont le motif de recours est la dyspnée aiguë
- les biomarqueurs ont été validés dans des études d'analyse décisionnelle
- l'utilisation des biomarqueurs entre dans les algorithmes diagnostiques des recommandations
- les D-dimères, le BNP et NT-proBNP sont ceux dont l'évaluation des performances diagnostiques est la plus aboutie
- les D-dimères font partie de la démarche diagnostique d'embolie pulmonaire
- le BNP, NT-proBNP font partie de la démarche diagnostique d'insuffisance cardiaque aiguë
- il n'existe pas de biomarqueur pour le diagnostic de pneumopathies ou d'exacerbation de BPCO
- la PCT et la CRP sont des marqueurs d'infection bactérienne et d'indication d'antibiothérapie.

Introduction

La dyspnée aiguë est un motif fréquent de recours à la médecine d'urgence en pré hospitalier ou aux urgences. Elle représente 3,5% des motifs d'admissions aux urgences. Les pathologies cardiaques (insuffisance cardiaque) ou pulmonaires (décompensation/ exacerbation de broncho-pneumopathies obstructives (BPCO), pneumopathies, embolies pulmonaires, épanchements pleuraux) sont le plus souvent à l'origine de ces dyspnées et il existe fréquemment une intrication entre la part cardiaque et la part respiratoire rendant difficile le diagnostic en urgence. Néanmoins, dans le cadre de l'urgence vitale, l'urgentiste ou l'anesthésiste réanimateur doivent prendre des décisions rapides thérapeutiques pour améliorer l'état clinique du patient.

Les biomarqueurs font partie intégrante du raisonnement clinique et de la stratégie diagnostique. Contrairement à l'échographie clinique, ils ont fait l'objet d'un nombre conséquent d'études cliniques d'analyse décisionnelle qui a permis de valider des stratégies et d'évaluer l'impact de leur utilisation sur l'évolution et le pronostic des patients. Ont ainsi été validés : les D Dimères, les peptides natriurétiques (BNP) et NT-pro BNP, la protéine C Réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT).

De fait, leur intégration dans les recommandations repose sur des études à haut niveau de preuve ce que ne peut prétendre encore l'échographie clinique dans la plupart des situations. À cette évidence, s'ajoute la disponibilité des outils diagnostiques. Tous les services d'urgences ont accès à des examens biologiques. L'échographie n'a pas encore une diffusion suffisante pour pouvoir faire partie intégrante de la stratégie diagnostique. La formation des médecins à l'utilisation de cet outil est encore insuffisante et dans une étude récente sur l'évaluation de la prise en charge des dyspnées aiguës évocatrices d'insuffisance cardiaque aiguë seuls 15% des patients inclus avaient bénéficié d'une échographie cardiaque dont la moitié seulement réalisée par les médecins urgentistes (données DEFFSICA).

Aussi, nous devons continuer à utiliser les biomarqueurs dans la stratégie diagnostique en médecine d'urgence. L'échographie clinique doit avoir la même démarche d'évaluation pour pouvoir être intégrée dans nos stratégies diagnostiques et ses performances diagnostiques doivent être évaluées par des études cliniques d'impact. De nombreuses publications sont pourtant disponibles sur dyspnée et échographies (n=320 dans pubmed avec les mots clés *dyspnea emergency and echography*) mais une petite part seulement de ces publications concerne des études cliniques (n=18). Seules les études randomisées comparant les stratégies existantes intégrant les biomarqueurs à des stratégies avec échographie clinique permettraient de remplacer les premiers par une stratégie avec échographie.

Dans une première partie, nous reviendrons sur la démarche d'évaluation qui sous-tend à l'utilisation d'un test pour que ses performances soient jugées suffisantes. Cette démarche s'applique aux biomarqueurs et devrait s'appliquer à l'échographie clinique. Dans une deuxième partie, nous reprendrons de façon succincte les recommandations intégrant les biomarqueurs ayant fait la preuve de leur intérêt pour la prise en charge de certaines pathologies dont le motif de recours est la dyspnée aiguë.

1. Évaluation des performances d'un test diagnostique

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 [1]. 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 ceux chez qui il est cliniquement raisonnable de suspecter la maladie ?

Question 4 : Est-ce que les patients qui ont bénéficié 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. 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.

1.1. Évaluation technique d'un test

Sans entrer dans les détails, cette étape est fondamentale et est du domaine de la 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, poids, rythme circadien...) [2].

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

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.

Les biomarqueurs utilisés dans la dyspnée sont tous passés par cette première étape indispensable pour définir les conditions d'interprétation. Ainsi sont définies les valeurs seuils et les variations dans certaines conditions. Par exemple, on connaît l'influence de l'âge sur l'interprétation des D dimères ou du NT-proBNP.

Pour l'échographie clinique, cette étape est également indispensable et elle permet de décrire les signes à rechercher ainsi que les limites d'interprétabilité en fonction des patients.

1.2. Évaluation des performances d'un test

Cette étape est fondamentale puisqu'elle va mesurer les qualités diagnostiques du test. Beaucoup d'articles ont tendance à mettre en avant la mesure de l'association entre un marqueur et la maladie. Cette mesure de l'association définie par la mesure de l'odds ratio, fondamentale en épidémiologie analytique, n'est pas adaptée pour caractériser la capacité discriminante d'un marqueur. De nombreux auteurs en ont fait la démonstration [3, 4].

Les qualités d'un test sont de deux types, intrinsèques c'est-à-dire propres aux caractéristiques du test et extrinsèques, liées aux conditions d'application du test. Les premières sont la sensibilité (probabilité d'un test positif parmi les malades), la spécificité (probabilité d'un test négatif chez les non-malades), les rapports de vraisemblance et les courbes ROC. Les deuxièmes sont les valeurs prédictives (positives et négatives) appelées également probabilités post test.

Sans entrer dans les détails, sensibilité et spécificité sont définies dans une population où le statut malade et non malade est déjà connu et de ce fait ne correspondent pas à la question que se pose le clinicien dans sa démarche diagnostique. Ses performances sont

pourtant largement utilisées dans la littérature pour caractériser un test. Classiquement dans la démarche diagnostique aux urgences, la sensibilité tend à être privilégiée, car le but est d'exclure la maladie alors que la spécificité est privilégiée quand le but est de confirmer le diagnostic [5]. Ainsi les D dimères sont des marqueurs très sensibles mais peu spécifiques et sont essentiellement utilisés pour exclure le diagnostic d'embolie pulmonaire [6]. L'angiotomodensitométrie, quant à elle, est très spécifique et confirmara le diagnostic.

La réalité dans ce choix de privilégier sensibilité ou spécificité est plus complexe. 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. 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.

Les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) permettent, pour les tests quantitatifs de choisir le seuil qui permettra de combiner les meilleures sensibilités et spécificités en fonction de ce que l'on veut privilégier. 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 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 ($1 - \text{spécificité}$) pour toutes les valeurs seuils du test [7].

Sensibilité et spécificité sont fixées pour une maladie donnée et sont indépendantes de sa prévalence. Toutefois, 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. 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 [8]. Le clinicien doit être particulièrement attentif de ce fait, à la population incluse dans les études et la comparer à celle qu'il rencontre dans sa pratique clinique.

Les valeurs prédictives sont plus adaptées pour le clinicien. Ce 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 [5]. Ce sont les performances d'un test en situation réelle. Cela permet de répondre à la question que se pose le clinicien. Quelle 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.

Les VPP ou VPN ont le désavantage d'être instables et non reproductibles d'une population à l'autre. En effet, elles sont fonction de la prévalence de la maladie et des sensibilités et spécificités du test. Ainsi, plus la prévalence de la maladie est faible plus la VPN sera élevée et plus la VPP sera faible. Cela pose le problème de l'extrapolation des résultats des études réalisées dans les services spécialisés avec de forte prévalence de la maladie aux services d'urgences où la prévalence est plus faible. Ainsi un marqueur cardiaque validé en cardiologie (VPP élevée), n'aura pas le même intérêt en médecine d'urgence.

Une des façons d'intégrer la prévalence dans le calcul des probabilités post test est d'utiliser la probabilité pré test et les rapports de vraisemblance (likelihood ratios pour les anglo-saxons). La probabilité pré test 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 modifié 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 [6].

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 [9]. Ce rapport de vraisemblance transforme la probabilité pré test en probabilité post test et permet ainsi d'avoir une valeur prédictive du test adaptée à la population ou à l'individu pour lequel ce test est réalisé. Le nomogramme de Fagan permet réaliser ce calcul mais il peut également être réalisé à l'aide de logiciels simples [10]. 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 [11, 12].

Ainsi, le test va permettre d'augmenter le seuil de décision médicale suffisamment pour mettre en œuvre un traitement. 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. 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.

Si le seuil décisionnel est d'emblée maximum grâce à la probabilité pré test, les marqueurs n'auront aucun intérêt voire pourront induire des erreurs de prise en charge. Ainsi,

doser des D- dimères chez les patients à haut risque d’embolie pulmonaire grave (outre le fait que le dosage fait perdre du temps) augmente considérablement le risque d’éliminer à tort la maladie en cas négativité du test.

Cette approche a été utilisée pour définir les valeurs seuil du BNP pour le diagnostic d’insuffisance cardiaque [12, 13]. 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 seuils correspondantes à ces RV ont été déduites. C’est ainsi qu’est apparue la zone grise d’incertitude pour le BNP. Pour cette zone grise d’incertitude (qui existe pour pratiquement tous les biomarqueurs), il est nécessaire de réaliser d’autres investigations.

1.3. Évaluation de l’utilité clinique d’un test

La mesure de l’utilité d’un test peut se scinder en deux parties :

- Est-ce que le test apporte une information supplémentaire ?
- Est-ce que les patients qui ont eu le test vont mieux que ceux qui n’ont pas eu le test ?

La première question nécessite d’intégrer le test dans la démarche habituelle diagnostique. Plusieurs méthodes sont proposées mais elles comparent la classification des patients en utilisant soit des modèles prédictifs diagnostiques soit des tables de reclassification. Ces méthodes permettent de réellement connaître l’apport diagnostique du test sur la classification des patients par rapport à leur prise en charge habituelle [3, 14, 15].

La deuxième question nécessite de réaliser une étude d’intervention. Ces études d’intervention, peu fréquentes, sont donc la phase ultime de validation d’un test. Elles vont permettre de savoir ce que le nouveau test va apporter dans la démarche diagnostique en

comparant une stratégie conventionnelle sans le test avec une stratégie interventionnelle avec le test. Ces études sont importantes, car on peut imaginer qu'un test plus sensible permettra de diagnostiquer plus de cas, mais que ceux-ci peuvent avoir des caractéristiques différentes de ceux des malades diagnostiqués par les anciens tests. Il faut alors s'assurer que ces patients auront le même bénéfice à recevoir le traitement [16]. Ainsi des études d'impact, réalisées pour le BNP, ont montré que l'utilisation de celui-ci diminuait la durée d'hospitalisation et le taux d'admission en réanimation, mais ne modifiait pas la mortalité à long terme [17]. Mais, ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études [18]. Les travaux sur la procalcitonine ont montré que son utilisation en médecine d'urgence permettait de diminuer la quantité d'antibiotiques prescrits chez les patients suspects d'infection respiratoire basse [19].

2. Biomarqueurs et recommandations

L'objectif de ce chapitre n'est pas de reprendre les études ayant validé les biomarqueurs pour telle ou telle situation clinique mais de montrer la place importante des biomarqueurs dans les recommandations pour la prise en charge de dyspnée aigue évocatrice d'une pathologie comme l'embolie pulmonaire, l'insuffisance cardiaque ou la pneumopathie.

2.1. D-Dimères et embolie pulmonaire

Les D-dimères sont totalement intégrés à la démarche diagnostique devant une suspicion d'embolie pulmonaire. Ce sont des produits de dégradation de la fibrine qui s'élèvent en présence d'un caillot [20]. Des recommandations récentes ont été publiées par la société européenne de cardiologie [6].

La dyspnée aiguë est retrouvée dans 50% des cas d'embolie pulmonaire. L'utilisation des D-dimères a été validée par de nombreux essais cliniques. Les tests ELISA ont les meilleures performances. Leur utilisation tient compte de la probabilité prétest mesurée par le score de Genève modifié ou le score de Wells. Du fait de leur augmentation avec l'âge, leur utilisation

est rendue difficile chez les sujets âgés. Les nouvelles recommandations européennes préconisent d'ajuster le seuil à l'âge et à partir de 50 ans, la valeur seuil est de $10 \times \text{âge}$. Ainsi un patient de 85 ans aura une valeur seuil de $850 \mu\text{g/L}$.

Les performances de l'association de la probabilité pré test et des D-dimères permet d'éliminer avec un risque d'erreur <2% une embolie pulmonaire en cas de probabilité clinique faible à intermédiaire. Avec une échocardiographie, ce risque d'erreur est de 40 à 50%. C'est pourquoi l'échocardiographie n'est pas recommandée en cas d'hémodynamique stable.

En cas de probabilité clinique pré test forte, la probabilité post test résultante reste supérieure à 30% rendant inutile et dangereux l'utilisation des D-dimères.

En cas, d'hémodynamique instable l'échocardiographie peut être utilisée si l'angiotomodensitométrie thoracique n'est pas disponible.

L'algorithme diagnostique est présenté figure 1.

2.2. BNP/NT-proBNP et insuffisance cardiaque

Les BNP et NT proBNP ont fait l'objet de nombreux essais cliniques. Ce sont des hormones sécrétées par les myocytes en cas d'étirement du myocarde. Comme nous l'avons dit précédemment, leur utilisation n'améliore pas le pronostic à long terme des patients suspects d'insuffisance cardiaque aiguë (ICA). En 2012, de nouvelles recommandations ont été publiées par la société européenne de cardiologie [21].

Le diagnostic d'ICA est compliqué car l'ICA regroupe de nombreuses entités nosologiques dont les causes sont variées. On distingue les ICA à fraction d'éjection altérée, dont les causes sont le plus souvent secondaires à une cardiopathie ischémique et les ICA à fraction d'éjection conservée qui concernent des patients plus âgés et dont la prise en charge thérapeutique est mal codifiée.

La place des biomarqueurs a évolué ces dernières années et l'utilisation de l'échocardiographie est recommandée en première intention car elle permet de poser le diagnostic d'ICA, de mesurer la fraction d'éjection et de mettre en évidence une étiologie à cette ICA. Toutefois, sa difficulté d'interprétation et sa faible disponibilité en urgence laissent une place importante aux biomarqueurs dans l'algorithme diagnostique.

Actuellement l'échographie pulmonaire n'est pas citée comme outil diagnostique dans les recommandations.

Les BNP et NT-proBNP sont à adapter à l'âge des patients et sont seulement utilisés pour leur valeur prédictive négative. La zone grise d'incertitude et les seuils de valeur prédictive positive ne sont plus cités dans les recommandations. Un BNP ou NT-proBNP négatif permet d'exclure le diagnostic d'ICA sans avoir recours à l'échocardiographie.

L'algorithme diagnostique est présenté figure 2.

2.3. PCT, CRP et pneumopathies et exacerbation de BPCO

Contrairement à l'embolie pulmonaire et l'insuffisance cardiaque, il n'y a pas de marqueur spécifique d'infection pulmonaire. [22]

La CRP est une hormone de l'inflammation dont l'élévation apparaît 4 à 6 heures après le début de l'inflammation. Elle s'élève dans des situations inflammatoires très variées.

La PCT est une pro hormone de la calcitonine libérée en cas de sepsis dans le plasma quelle que soit la cause. Elle est utilisée comme marqueur d'infection bactérienne et permet de différencier une infection bactérienne d'une infection virale.

L'élévation de la CRP ou de la PCT est un argument en faveur d'une pneumopathie aiguë communautaire (PAC) en cas de dyspnée fébrile, cette dernière ayant une spécificité meilleure que la CRP. Plusieurs études ont comparé les valeurs de CRP ou de PCT chez les patients avec une PAC comparées aux patients avec un diagnostic d'embolie fébrile,

asthmatiques ou BPCO décompensés. [23, 24] Ils ont montré que valeurs élevées étaient prédictives de PAC et que CRP et PCT pouvaient être utilisées comme marqueur de PAC.

Ainsi une valeur de CRP > 100 mg/L est la valeur seuil discriminante pour une PAC. La PCT a montré son utilité pour la rationalisation de la prescription des antibiotiques. On distingue 4 catégories

- PCT $< 0,1 \mu\text{g}/\text{L}$: étiologie bactérienne très peu probable. Pas d'antibiothérapie
- PCT $\geq 0,1$ et $< 0,25 \mu\text{g}/\text{L}$: étiologie bactérienne peu probable. Pas d'antibiothérapie
- PCT $\geq 0,25$ et $< 0,5 \mu\text{g}/\text{L}$: étiologie bactérienne probable. Antibiothérapie
- PCT $\geq 0,5 \mu\text{g}/\text{L}$: étiologie bactérienne très probable. Antibiothérapie

L'exacerbation de BPCO est un diagnostic clinique reposant sur une majoration de la dyspnée associée à une augmentation des expectorations [25]. L'objectif pour le clinicien est de rechercher la cause de cette exacerbation qui peut être virale, bactérienne, secondaire à une dysfonction cardiaque, embolique ou iatrogène. Là encore, il n'y a pas de marqueur spécifique devant une dyspnée permettant d'orienter vers une décompensation de BPCO. L'intrication de la part cardiaque et respiratoire rend souvent très difficile le diagnostic en urgence et donc la mise en œuvre de thérapeutiques adaptées.

La PCT est un marqueur qui peut être utilisé en cas de doute diagnostique et permettre ainsi une meilleure gestion de l'antibiothérapie selon les modalités que nous avons vu plus haut [26].

Références

1. Sackett DL, Haynes RB. The architecture of diagnostic research. *Bmj.* Mar 2 2002;324(7336):539-541.
2. Longrois D, Agavriloiaia M, Devaux Y, et al. [Comments on methodological problems related to the use of biomarkers in clinical practice and research]. *Ann Fr Anesth Reanim.* May 2009;28(5):473-481.
3. Pepe 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.* May 1 2004;159(9):882-890.
4. Wald NJ, Hackshaw AK, Frost CD. When can a risk factor be used as a worthwhile screening test? *Bmj.* Dec 11 1999;319(7224):1562-1565.
5. Grenier B. Justifier les décisions médicales et maîtriser les coûts. 6e édition ed. Paris: Masson; 2006.
6. Konstantinides SV. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* Dec 1 2014;35(45):3145-3146.
7. Perneger T, Perrier A. [Analysis of a diagnostic test: ROC curve or "receiver operating characteristic"]. *Rev Mal Respir.* Apr 2004;21(2 Pt 1):398-401.
8. 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.
9. Nendaz MR, Perrier A. [Bayes theorem and likelihood ratios]. *Rev Mal Respir.* Apr 2004;21(2 Pt 1):394-397.
10. Fagan TJ. Letter: Nomogram for Bayes theorem. *N Engl J Med.* Jul 31 1975;293(5):257.

11. Halkin A, Reichman J, Schwaber M, et al. Likelihood ratios: getting diagnostic testing into perspective. *Qjm*. Apr 1998;91(4):247-258.
12. Ray P, Le Manach Y, Riou B, et al. Statistical Evaluation of a Biomarker. *Anesthesiology*. Mar 15.
13. 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*. Dec 2006;52(12):2229-2235.
14. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., et al. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med*. Jan 30 2008;27(2):157-172; discussion 207-112.
15. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med*. Jun 2 2009;150(11):795-802.
16. 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*. Jun 6 2006;144(11):850-855.
17. Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, et al. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. *Heart*. May 2005;91(5):606-612.
18. Trinquart L, Ray P, Riou B, et al. Natriuretic peptide testing in EDs for managing acute dyspnea: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. Apr 30.
19. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-

- randomised, single-blinded intervention trial. Lancet. Feb 21 2004;363(9409):600-607.
20. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med. Feb 7 2006;144(3):165-171.
 21. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. Jul 2012;33(14):1787-1847.
 22. Renaud B, Ranaivozanany D, Santin A. Biomarqueurs et pneumonie aigue communautaire. In: Claessens YE, Ray P, eds. Les biomarqueurs en médecine d'urgence. Paris: Springer-Verlag; 2012:230-257.
 23. Muller B, Harbarth S, Stolz D, et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis. 2007;7:10.
 24. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in hospitalized adult patients with community-acquired pneumonia or exacerbation of asthma or COPD. Chest. Jun 2011;139(6):1410-1418.
 25. Du Cheyron D, Sauneur B, Valette X, et al. Intérêt et limites des biomarqueurs chez les patients avec décompensation de bronchopneumopathie chronique obstructive. In: Claessens YE, Ray P, eds. les biomarqueurs en médecine d'urgence. Paris: Springer-Verlag; 2012:217-229.

26. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. Jan 2007;131(1):9-19.