

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

Année 2004

N°126

---

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

---

Qualification en : Anesthésie – Réanimation chirurgicale

par

Karine FREMIOT  
née le 15 avril 1973 à Besançon

---

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2004

---

**EVALUATION DE L'INTERET DU DOSAGE DU NT-proBNP  
(Elecsys) EN CHIRURGIE CARDIAQUE**

---

Président : Monsieur le Professeur Yvonnick BLANLOEIL

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Bertrand ROZEC

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur BLANLOEIL,  
qui me fait l'honneur de présider cette thèse,  
qu'il trouve ici l'expression de mes sincères  
remerciements et de ma respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur PINAUD,  
pour la richesse de votre enseignement  
veuillez accepter mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur DESPINS  
qui me fait l'honneur de participer à mon jury de thèse,  
veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance  
et l'assurance de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur ROZEC,  
pour le soutien, la disponibilité et la patience dont tu as fait preuve  
pour l'expérience que tu m'as fait partager,  
reçoit l'assurance de ma gratitude.

A Monsieur le Docteur BIZOUARN,  
pour la réalisation des statistiques,  
pour ta disponibilité et ta rigueur  
merci encore.

A Madame le Docteur DELAROCHE,  
merci pour vos renseignements concernant le dosage du NT-proBNP.

Aux médecins anesthésistes d'ophtalmologie,  
merci de votre soutien et de votre compréhension  
pour la mise au point finale de cette thèse.

Aux médecins anesthésistes et infirmières anesthésistes qui ont contribué à ma  
formation pratique d'anesthésiste.

Aux équipes du service de réanimation de St Nazaire, des blocs de Cholet et de la  
Roche-sur-Yon : merci d'avoir été à l'origine de mes meilleurs souvenirs d'internat.

Aux internes d'anesthésie : bon courage pour la suite de votre formation.

## TABLE DES MATIERES

<b>GLOSSAIRE</b> .....	<b>5</b>
<b>1 INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
1.1 Origine .....	6
1.1.1 Structures-Formes moléculaires	6
1.1.2 Rôle physiologique	8
1.1.3 Mécanisme d'action	9
1.2 Méthodes de dosage.....	9
1.3 Intérêt diagnostique.....	10
1.3.1 L'insuffisance cardiaque	10
1.3.2 La chirurgie cardiaque	10
<b>2 OBJECTIFS</b> .....	<b>12</b>
<b>3 MATERIEL ET METHODES</b> .....	<b>13</b>
3.1 Patients.....	13
3.1.1 Critères d'inclusion	13
3.1.2 Critères de non inclusion	13
3.2 Méthodologie.....	13
3.2.1 Anesthésie et technique chirurgicale	13
3.2.2 Période postopératoire	14
3.2.3 Prélèvements sanguins	15
3.2.4 Méthode de dosage du NT-pro-BNP	15
3.2.5 Paramètres analysés	16
3.3 Méthodes statistiques.....	17
<b>4 RESULTATS</b> .....	<b>18</b>
4.1 Données démographiques .....	18
4.2 Données cliniques.....	19
4.2.1 Données préopératoires	19
4.2.2 Cinétique d'évolution du NT-pro-BNP	20
4.2.3 Complications cardiaques et NT-pro-BNP	22
4.2.4 Troponine et NT-pro-BNP	28
4.2.5 Durée de clampage aortique et NT-proBNP :	29
<b>5 DISCUSSION</b> .....	<b>30</b>
5.1 BNP et chirurgie cardiaque.....	30
5.1.1 Pontages aorto-coronariens sous CEC	30

5.1.2	Pontages aorto-coronariens à cœur battant	31
5.1.3	Chirurgie valvulaire sous CEC	31
5.2	Chirurgie cardiaque et autres marqueurs .....	32
5.2.1	Troponine Ic	32
5.2.2	ANP	32
5.3	BNP en cardiologie.....	33
5.3.1	Intérêt diagnostique du BNP	33
5.3.2	Intérêt pronostique du BNP	34
5.3.3	Intérêt thérapeutique du BNP	34
<b>6</b>	<b>CONCLUSION</b> -----	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>ANNEXES</b> -----	<b>37</b>
7.1	EUROSCORE.....	37
7.2	Les hormones natriurétiques cardiaques.....	38
7.3	Le dosage du NT-proBNP sur Elecsys .....	39
<b>8</b>	<b>REFERENCES</b> -----	<b>40</b>
	<b>Table des figures</b> -----	<b>43</b>
	<b>Table des tableaux</b> -----	<b>43</b>

## GLOSSAIRE

ACT	activated clotting time
AIVOC	administration intra veineuse à objectif de concentration
BNP	brain natriuretic peptide
CB	coeur battant
CEC	circulation extracorporelle
FeO <sub>2</sub>	fraction expirée d'oxygène
FiO <sub>2</sub>	fraction inspirée d'oxygène
IC	insuffisance cardiaque
NYHA	New York heart association
NPR	neuropeptide récepteur
OAP	oedème aigu du poumon
PaCO <sub>2</sub>	pression artérielle partielle en dioxyde de carbone
SFAR	société française d'anesthésie réanimation
VG	ventricule gauche

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Origine

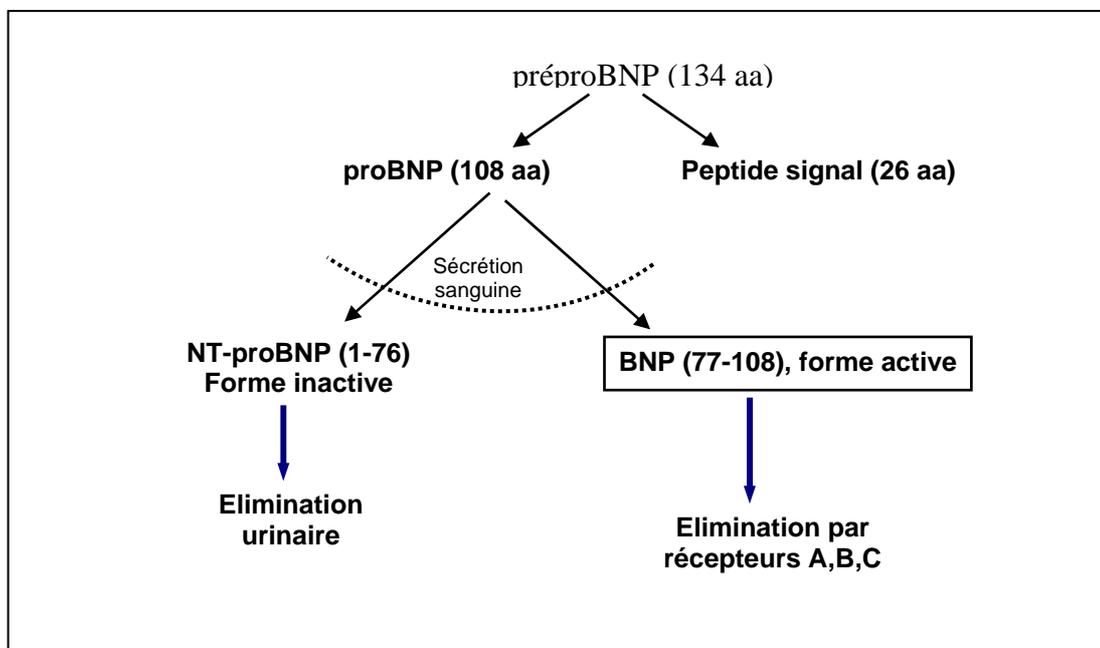
Le BNP, peptide natriurétique de type B, est une neuro-hormone cardiaque découverte en 1988 dans le cerveau de porc, d'où sa première appellation de Brain natriuretic peptide. Il a été mis en évidence dans le cœur humain [25] où il est synthétisé essentiellement dans les cardiomyocytes ventriculaires gauches [27,35].

### 1.1.1 Structures-Formes moléculaires

Il existe plusieurs peptides natriurétiques, de structure moléculaire voisine, essentiellement l'ANP (atrial ou peptide natriurétique de type A), le BNP et le CNP (peptide natriurétique de type C)

L'ANP et le BNP sont codés par des gènes différents, localisés sur le chromosome 1.

Le BNP est synthétisé sous forme de prépro-BNP par les cardiomyocytes ventriculaires, puis sécrétés sous forme de proBNP et enfin clivé en BNP (32 acides aminés), forme active de cette molécule, et en NT-proBNP (76 acides aminés) qui est biologiquement inactif (figure 1)[10].



**Figure 1 :** Synthèse du BNP. Le clivage du pro-BNP a lieu dans le sang. Le BNP est ensuite métabolisé par une endopeptidase. Le pro-BNP (1-108) qui est la forme de stockage du BNP (précurseur), est scindé en deux parties, l'inactif NT -pro-BNP (1-76° et le BNP composé de 32 acides aminés (77-108), qui lui a une activité endocrinologique.

1.1.2

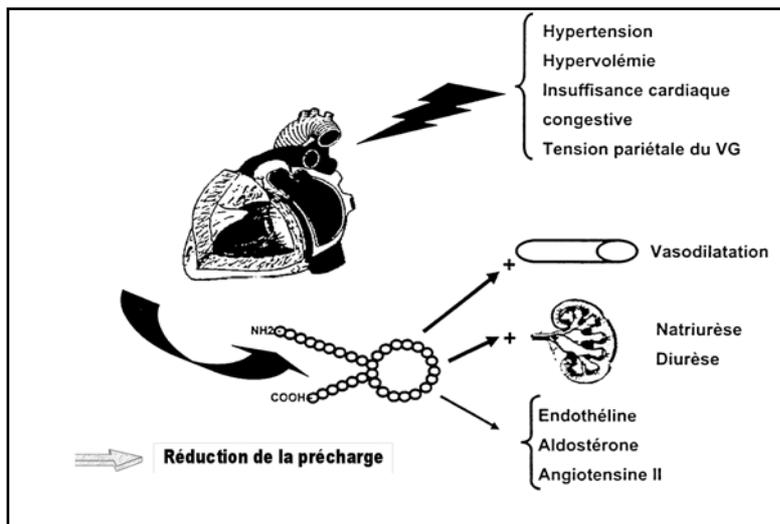
## Rôle physiologique

Le BNP joue un rôle essentiel dans l'homéostasie hydrosodée, le maintien de la volémie et la régulation de la pression artérielle.

Au niveau rénal, il augmente la filtration glomérulaire (effet hémodynamique intrarénal) et inhibe la réabsorption du sodium (effet tubulaire direct), entraînant diurèse et natriurèse;

Au niveau vasculaire, il a un effet myorelaxant sur le muscle lisse, responsable d'une vasodilatation veineuse et artérielle. De plus, il a un effet de déplacement liquidien du secteur intravasculaire vers le secteur interstitiel.

La résultante est une baisse de la pression artérielle et une diminution de la précharge ventriculaire. De plus, il inhibe le relargage d'aldostérone au niveau des surrénales, et celui de la rénine d'origine rénale, et peut ainsi être considéré comme un antagoniste naturel du système rénine-angiotensine-aldostérone (figure 2). Le BNP a aussi des propriétés relaxantes directes sur le myocarde (lusitrope positif), et un effet antiprolifératif et antifibrosant sur le tissu cardiovasculaire. Enfin, le BNP possède un effet sur le système nerveux central, avec inhibition de la sécrétion d'ACTH et diminution de la sensation de soif, et sur le système sympathique en inhibant la tachycardie et la vasoconstriction réflexes à une baisse de la pression artérielle [11].



**Figure 2 : Mécanismes de sécrétion et actions du BNP**

La sécrétion du BNP peut augmenter de façon rapide et puissante en réponse à l'étirement des myocytes secondaire à une augmentation du volume ou de pression transmurale du ventricule. D'autres stimuli peuvent aussi provoquer la synthèse du BNP: tachycardie, hormones thyroïdiennes et glucocorticoïdes par exemple. A l'inverse de l'ANP, le turnover de l'ARN du BNP est très rapide, son stockage minime et sa synthèse importante suivie d'une libération rapide. Etant données les demi-vies respectives du BNP et du NT-proBNP (respectivement 22 et 120 minutes), le dosage de ces marqueurs toutes les deux heures (BNP) ou toutes les douze heures (NT-proBNP) reflète des modifications hémodynamiques survenues récemment.

### 1.1.3

## Mécanisme d'action

Le BNP ne peut agir que s'il est d'abord fixé sur un récepteur localisé dans différents tissus: on connaît 3 récepteurs différents, le NPR-A, B et C [19]. Les deux premiers sous-types, sont responsables de la majorité des actions physiologiques des peptides natriurétiques. Les NPR-A et NPR-B se comportent comme une guanylate cyclase particulière, distincte de la forme soluble ou cytoplasmique de cette enzyme activée par la voie du NO. Le 3<sup>e</sup> sous type de récepteur NPR-C joue probablement un rôle dans la clairance tissulaire des peptides natriurétiques. L'ANP et le BNP peuvent se lier avec le NPR-A avec une relative haute affinité mais le BNP est environ 10 fois moins puissant que l'ANP.

Le NPR-A comporte trois parties: un domaine extracellulaire impliqué dans la reconnaissance du ligand avec de nombreux sites de glycosylation; un petit domaine transmembranaire et un domaine intracellulaire, responsable de l'activité guanylate cyclase. Ce domaine intracellulaire possède également une homologie de séquence avec une kinase, qui a un rôle fondamental dans la régulation de l'activité guanylate cyclase et l'affinité du récepteur.

La guanylate cyclase du NPR une fois activé va permettre la transformation de la guanosine triphosphate en guanosine monophosphate cyclique, cGMP. Le cGMP, puissant vasodilatateur, agit comme un second messenger du BNP [31].

La demi-vie du BNP est d'environ 22 minutes et celle du N-terminal proBNP de 2 heures [25]. Il existe deux voies d'élimination du BNP. La première est liée au NPR de type C [1]. La seconde est liée à l'endopeptidase neutre. Celle-ci dégraderait les ponts disulfures provoquant la forme annulaire des peptides natriurétiques.

## 1.2 Méthodes de dosage

On peut doser le BNP, et une technique de dosage du N-terminal proBNP est maintenant disponible [12]. Il existe deux techniques dosant la molécule biologiquement active utilisant des anticorps monoclonaux, la technique immunoradiométrique (IRMA) et une technique immunofluorimétrique (IFMA) ; cette dernière étant facile à utiliser et donnant un résultat en 15 minutes.

Dans notre étude nous avons utilisé le test Elecsys proBNP du laboratoire Roche. Il s'agit d'un test immunologique par électrochimiluminescence « ECLIA » permettant de déterminer quantitativement in vitro la partie N terminale du peptide natriurétique de type B. Ce test contient des anticorps polyclonaux qui reconnaissent les épitopes situés dans la partie N terminale (1-76) du proBNP (1-108). Le résultat est obtenu en 18 minutes et couvre un très large domaine de mesure: 5 à 35000 pg/ml ou 0,6 à 4130 pmol/l.

## 1.3 Intérêt diagnostique

### 1.3.1 L'insuffisance cardiaque

Le BNP semble présenter un intérêt majeur dans l'aide au diagnostic de l'insuffisance cardiaque. Le diagnostic de l'insuffisance cardiaque pose encore des problèmes en pratique clinique courante. L'examen clinique n'est pas fiable; l'électrocardiogramme présente une faible spécificité et une faible VPP (valeur prédictive positive); l'échocardiographie et la ventriculographie ne sont pas toujours disponibles et ont un coût plus important. L'insuffisance cardiaque est donc un diagnostic posé encore de façon abusive et conduisant malheureusement à des prescriptions médicales inadéquates. D'où l'intérêt d'un marqueur biologique simple, facile d'obtention et fiable pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque. Motwani et al.[24] ont proposé le dosage de BNP pour sélectionner les patients devant bénéficier d'investigations cardiaques supplémentaires après suspicion d'insuffisance cardiaque. Ces auteurs ont été les premiers à démontrer que les taux de BNP pouvaient discriminer les patients présentant une fraction d'éjection basse (<40%) de ceux présentant une fraction d'éjection relativement conservée (>40%) en post-infarctus.

De nombreuses études ont démontré l'intérêt du BNP et du proBNP pour le diagnostic de l'insuffisance cardiaque, en particulier dans les situations d'urgence. Dans cette dernière situation, l'étude de ce marqueur cardiaque biochimique permet d'aider, en association éventuellement à l'échocardiographie, au diagnostic d'une dyspnée aiguë en distinguant l'insuffisance cardiaque d'une pathologie pulmonaire primitive.

L'importance du dosage du BNP a été clairement démontrée dans le diagnostic de décompensation cardiaque gauche lors d'une dyspnée aiguë comme le soulignent les différentes mises au point publiées à ce sujet [8,11,13,29,33]. Schématiquement, lorsque le BNP est inférieur à 100 pg/ml, l'insuffisance cardiaque peut être éliminée, et lorsque le BNP est supérieur à 400 pg/ml, elle est affirmée sous réserve d'un tableau clinique compatible. Il est important de souligner que le dosage de BNP ne remplace pas le besoin de réaliser une échographie cardiaque car le dosage de BNP ne permet pas de distinguer une dysfonction systolique d'une dysfonction diastolique et il ne procure aucune information concernant l'intégrité et la fonction des valves cardiaques. Il sert plutôt d'outil diagnostique complémentaire.

### 1.3.2 La chirurgie cardiaque

Plusieurs travaux ont été effectués montrant l'élévation du BNP après chirurgie cardiaque avec CEC. Mair et al. [20] ont démontré en 1997 pour la première fois une production précoce accrue de BNP secondaire à la reperfusion myocardique après l'ischémie associée à la CEC. Avidan et al. [4] ont montré la même chose. En 2003, Berendes et al. [5] souligne que la sécrétion de BNP est liée à l'ischémie ou à l'augmentation de la tension pariétale du ventricule. En préopératoire mais pas en postopératoire, le dosage du BNP est une aide à la prédiction des complications post CEC à long terme.

Cependant les études ne concernent d'une part que le BNP, et pas le NT-proBNP, et d'autre part, ne se sont intéressées qu'à la période postopératoire immédiate dans les deux premières heures post CEC.

Une seule étude publiée en avril 2004 [14] a étudié le NT-proBNP pendant et après une chirurgie à CB chez des patients présentant ou non des complications cardiaques périopératoires. Il semblerait que le dosage de NT-proBNP avant et immédiatement après l'intervention soit prévisionnel de complications cardiaques périopératoires.

## 2 OBJECTIFS

Cette étude prospective non randomisée, réalisée dans le service de chirurgie cardiaque, a eu pour but l'évaluation clinique du dosage du NT-proBNP (ELECSYS).

L'objectif principal de ce travail était d'étudier la cinétique du NT-proBNP après chirurgie cardiaque en évaluant son évolution dans les 48 premières heures postopératoires de manière à distinguer ce qui résulte de la conséquence de la CEC et la protection myocardique qui lui est associée, de la conséquence d'une insuffisance cardiaque postopératoire. De plus, pour évaluer les conséquences propres de la CEC, des patients opérés avec CEC et sans CEC (intervention à cœur battant) ont été étudiés.

Les objectifs secondaires étaient :

- ✓ L'étude de l'influence de la durée de clampage aortique sur le dosage de NT-proBNP.
- ✓ L'étude d'une corrélation éventuelle entre le NT-proBNP et la troponine.

### 3 MATERIEL ET METHODES

#### 3.1 Patients

##### 3.1.1 Critères d'inclusion

Soixante patients âgés de plus de 18 ans, de classe ASA 3 ou 4, devant bénéficier d'une anesthésie générale avec pontage aorto-coronarien sous CEC ou en CB. Tous les patients étaient évalués en consultation d'anesthésie et revus la veille de l'intervention au moment de la visite préopératoire selon les recommandations de la SFAR.

La fraction d'éjection préopératoire était mesurée par cathétérisme cardiaque et échographie. Une fraction d'éjection < 50% définissait la présence d'une insuffisance cardiaque.

On définissait trois groupes :

- Groupe 1 :20 patients ne présentant pas d'IC préopératoire opérés à CB.
- Groupe 2 :20 patients ne présentant pas d'IC préopératoire opérés sous CEC.
- Groupe 3 :20 patients présentant une IC préopératoire opérés sous CEC.

##### 3.1.2 Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus dans l'étude les patients :

- Agés de moins de 18 ans
- Présentant une insuffisance rénale définie par une clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min [28] calculée par la formule de Cockcroft.
- Présentant une insuffisance hépatique définie par un taux de transaminase > 3N

#### 3.2 Méthodologie

##### 3.2.1 Anesthésie et technique chirurgicale

Tous les patients ont reçu une prémédication par oxazépam (0,05 mg/kg per os) ou par midazolam (0,1 mg/kg par voie sublinguale) ou par hydroxyzine (1mg/kg per os). Tous les patients étaient monitorés par un électrocardioscope, une oxymétrie de pouls, la mesure de la fraction expirée de dioxyde de carbone, une pression artérielle sanglante et un cathétérisme cardiaque droit (cathéter de Swan-Ganz). Deux accès veineux fiables étaient mis en place chez tous les patients.

Une préoxygénation est réalisée en ventilation spontanée pendant au moins trois minutes à une  $FiO_2=1$  avec un masque facial adapté et étanche pour obtenir une  $FeO_2$  supérieure ou égale à 0,9.

L'hypnotique utilisé était selon le choix de l'anesthésiste :

- Soit de l'hypnomidate à la dose de 0,3mg/kg.
- Soit du propofol en mode AIVOC pour obtenir un niveau d'anesthésie compatible avec l'intubation oro-trachéale.

Le morphinique utilisé était du sufentanil à la dose de 0,5µg/kg.

L'intubation oro-trachéale était réalisée après curarisation par 0,5mg/kg d'atracurium ou 0,2 mg/kg de cisatracurium.

L'entretien de l'anesthésie était réalisé par sufentanil (0,5µg/kg/h), propofol (AIVOC)

Les poumons étaient ventilés avec un volume courant de 7 à 10 ml/kg, à une fréquence de 12 à 15 cycles par minutes avec une FiO<sub>2</sub> entre 0,5 et 1.

La pression artérielle sanglante était utilisée pour monitorer la pression artérielle et réaliser les différents prélèvements sanguins.

Une antibioprophylaxie était faite par 1,5g de céfuroxime par voie intraveineuse après l'induction et 750mg injectés toutes les deux heures pendant la chirurgie.

La dose d'héparine administrée était de 3mg/kg afin d'obtenir un ACT supérieur à 300 secondes.

La CEC se déroulait en normothermie ou en hypothermie modérée > 33°. La cardioplégie était réalisée aux cristalloïdes (type Cellsior) ou au sang.

A la fin de la chirurgie du sulfate de protamine était administré par voie intraveineuse pour obtenir un ACT inférieur à 150 secondes.

### 3.2.2 Période postopératoire

Les patients étaient extubés en période postopératoire immédiate ou dans le service de réanimation. Habituellement les patients quittaient le service de réanimation 24 heures après leur admission.

Les complications postopératoires étaient répertoriées jusqu'au deuxième jour postopératoire. On différenciait les complications cardiaques des complications non cardiaques :

- Complications cardiaques
  - OAP
  - Infarctus du myocarde
  - Tamponnade
  - Choc cardiogénique
  - Arythmies
  - Décès
  
- Complications non cardiaques
  - Epuration extra-rénale
  - Accident vasculaire cérébral
  - Ischémie digestive
  - Hémorragie digestive
  - Sepsis
  - Hypoxie post-opératoire



Avec ce test, l'interprétation des résultats par rapport au diagnostic d'insuffisance cardiaque est la suivante:

- < 250 pg/mL : forte probabilité d'exclusion diagnostique d'insuffisance cardiaque.
- > 1200 pg.mL : forte probabilité diagnostique d'insuffisance cardiaque.
- entre 250 et 1200 : résultat à interpréter en fonction de la clinique.

### 3.2.5 Paramètres analysés

L'analyse a porté sur :

- La cinétique d'évolution des taux de NT-proBNP après CEC chez des patients dont la fonction ventriculaire est normale ou non.
- La cinétique d'évolution des taux de NT-proBNP après CB chez des patients dont la fonction ventriculaire gauche est normale.
- La liaison NT-proBNP et complication cardiaque postopératoire.
- La liaison NT-proBNP et troponine I.
- La liaison NT-proBNP et durée de clampage aortique.

### 3.3 Méthodes statistiques

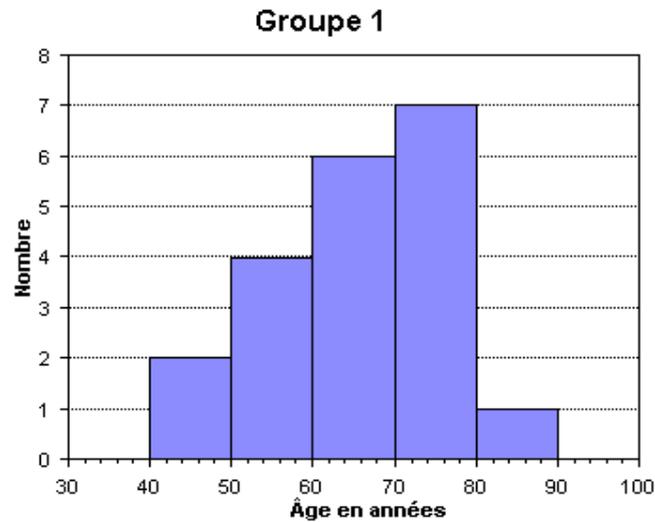
- ✓ Comparaison des valeurs de NT-proBNP entre groupe IC/nonIC et CEC/CB: MANOVA pour mesures répétées et méthodes des contrastes pour les différences dans le temps (tests F univariés).
- ✓ Comparaison entre chaque groupe du pic de NT-proBNP ou de la variation pic pré-opératoire et liaison avec la survenue de complications cardiaques: test de Mann et Whitney.
- ✓ Recherche d'une valeur seuil pour la détection d'une complication cardiaque
  - Construction de courbes ROC en fonction de différentes valeurs de NT-pro-BNP.
  - Liaison NT-proBNP et complication cardiaque:
    - Régression logistique avec introduction dans le modèle des valeurs de NT-proBNP avec un  $p < 0.1$  en analyse univariée.
    - Calcul des valeurs de probabilités de survenue des complications en fonction des valeurs de NT-proBNP liées significativement à complication en régression logistique quand elles sont entrées dans le modèle séparément.
    -
- ✓ Recherche d'une liaison NT-proBNP et troponine I: test de corrélation de Spearman
- ✓ Recherche d'une liaison NT-proBNP et durée de clampage aortique: test de corrélation de Spearman
- ✓ Le logiciel utilisé est Systat 7.0, 1997 (SPSS INC.).

## 4 RESULTATS

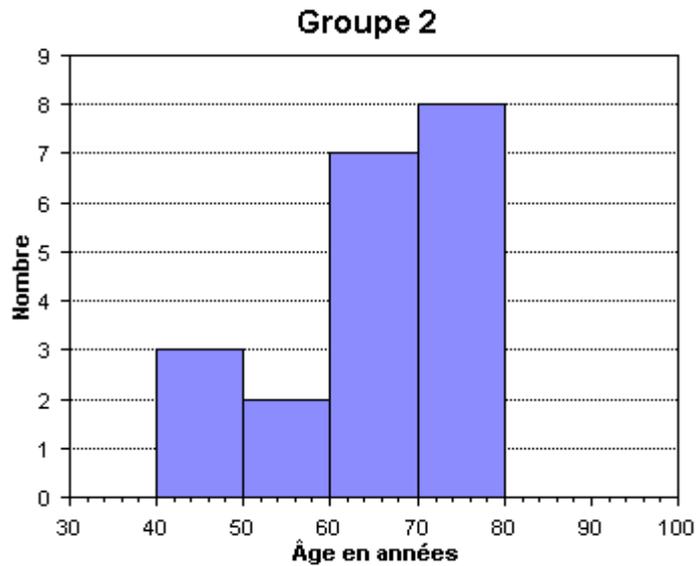
### 4.1 Données démographiques

Soixante patients ASA 3 ou 4 devant subir un ou plusieurs pontages aorto-coronariens ont été inclus sur une période de 3 mois. Ils étaient répartis en 3 groupes :

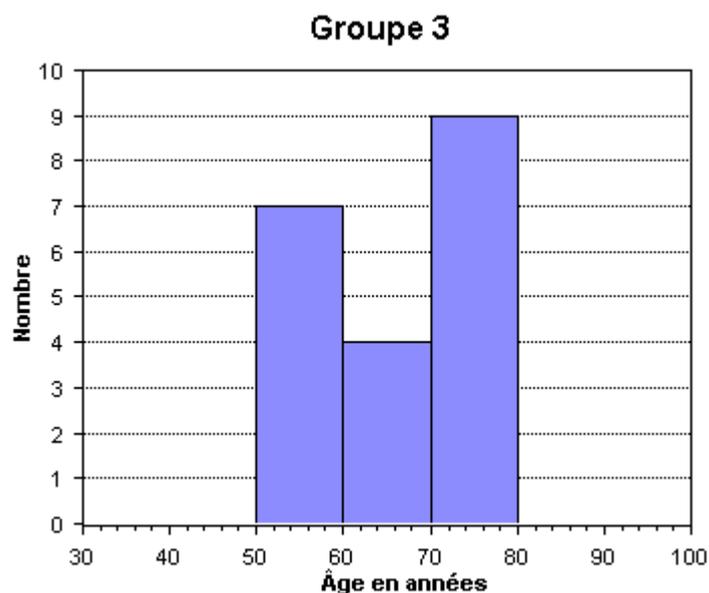
- 20 patients non IC opérés à CB (groupe 1)
- 20 patients non IC opérés sous CEC (groupe 2)
- 20 patients IC opérés sous CEC (groupe 3)



**Figure 3:** *Distribution de la population du groupe 1 en fonction de l'âge.*



**Figure 4:** *Distribution de la population du groupe 2 en fonction de l'âge.*



**Figure 5 :** *Distribution de la population du groupe 3 en fonction de l'âge.*

## 4.2 Données cliniques

### 4.2.1 Données préopératoires

Les facteurs de risque cardio-vasculaires ainsi que l'euroscore [26] sont résumés dans le tableau 1.

	Groupe 1 (n=20)	Groupe 2 (n=20)	Groupe 3 (n=20)
<b>HTA</b>	10	11	17
<b>Dyslipidémie</b>	15	13	13
<b>Tabac</b>	15	11	17
<b>IDM</b>	3	6	13
<b>Obésité</b>	8	13	7
<b>Euroscore</b>	3 (0 à 6)	3 (0 à 5)	4 (1 à 6)

**Tableau 1 :** *Euroscore(moyenne et valeurs extrêmes) et facteurs de risque cardiovasculaire des trois groupes*

### 4.2.2

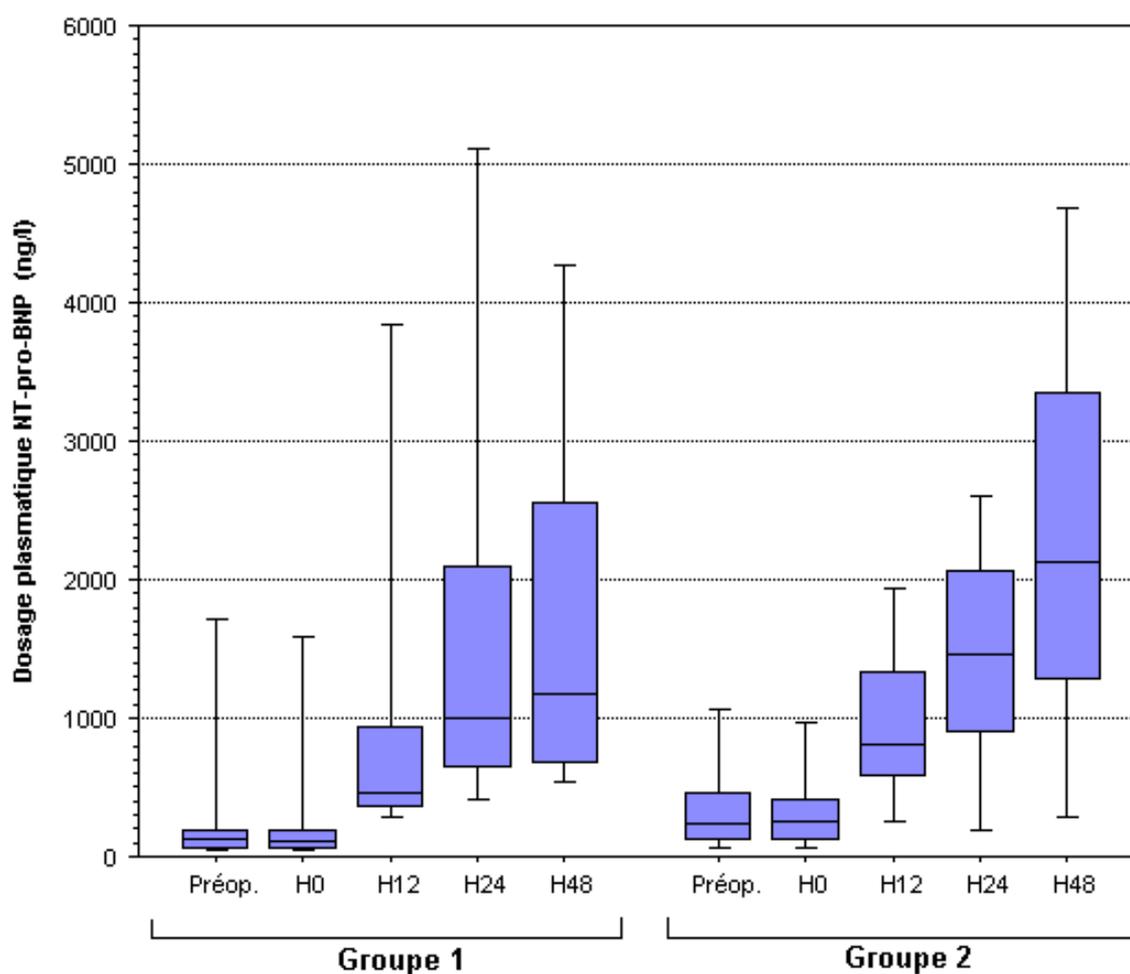
### Cinétique d'évolution du NT-pro-BNP

#### ➤ Comparaison des groupes 1 et 2 :

La figure 6 représente l'évolution pour ces 2 groupes des dosages de NT-pro-BNP. Il y a une absence de différence significative entre les groupes et l'effet temps (évolution croissante,  $p < 10^{-4}$ ).

La méthode des contrastes montrait:

- Une absence de différence significative entre H0 et le dosage préopératoire et H48 et H24.
- Des différences significatives entre H0 et H12 ( $p < 10^{-4}$ ) et entre H12 et H24 ( $p < 10^{-4}$ ).



**Figure 6 :** Cinétique de la concentration plasmatique de NT-pro-BNP. Groupe 1 : CB sans IC ; Groupe 2 : CEC sans IC. Préop. : dosage préopératoire, H0 : admission en réanimation, H12, H24, H48 : 12, 24 et 48 heures après l'entrée en réanimation,

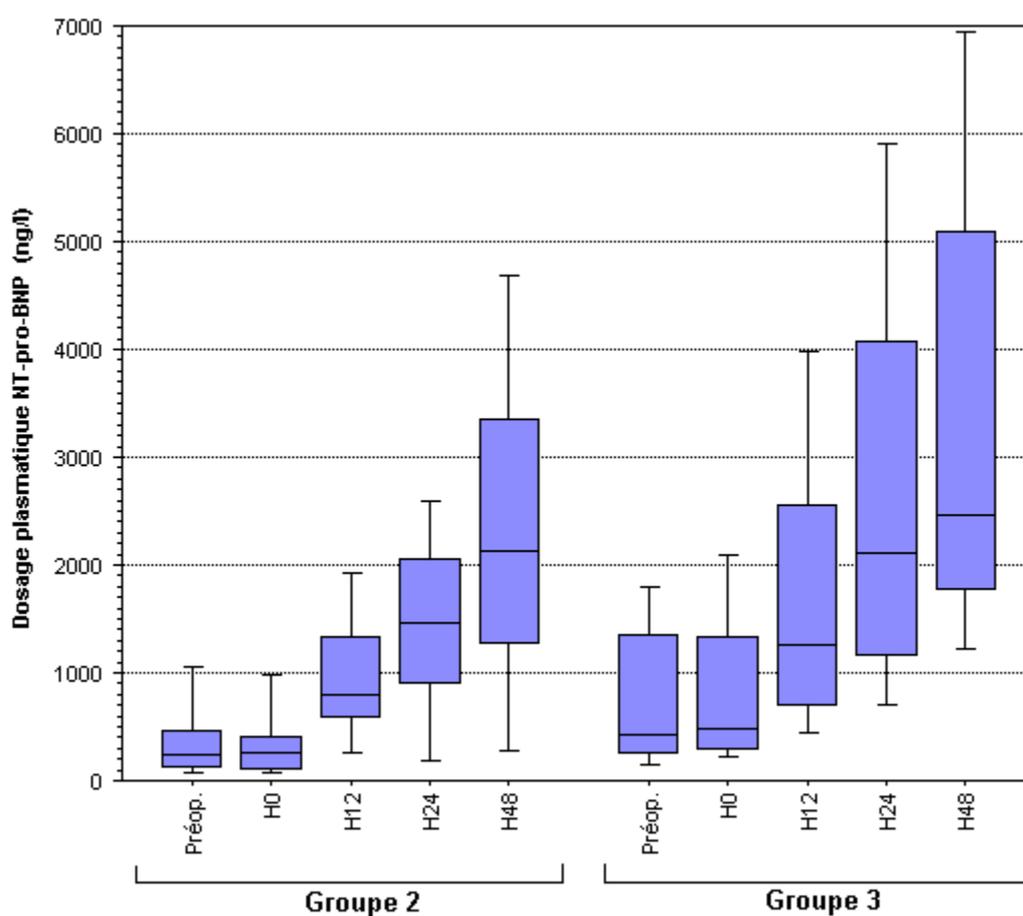
➤ Comparaison des groupes 2 et 3 :

La figure 7 représente l'évolution pour ces 2 groupes des dosages de NT-pro-BNP. Il y a une différence significative entre les 2 groupes : valeurs de NT-proBNP dans le groupe 3 > celles dans le groupe 2 ;  $p < 10^{-4}$ .

La méthode des contrastes montrait:

- Une absence de différence significative entre H0 et la valeur préopératoire.
- Des différences significatives entre H0 et H12 ( $p < 10^{-4}$ ), H12 et H24 ( $p = 0,001$ ) et entre H24 et H48 ( $p = 0,004$ ).

On notait que les pics de NT-proBNP n'étaient pas différents entre les 2 groupes.



**Figure 7:** Cinétique de la concentration plasmatique de NT-pro-BNP. Groupe 2 : CEC sans IC, Groupe 3 : CEC avec IC. Préop. : dosage préopératoire, H0 : admission en réanimation, H12, H24, H48 : 12, 24 et 48 heures après l'entrée en réanimation,

### Complications cardiaques et NT-pro-BNP

Le type de complications cardiaques ainsi que leur fréquence de survenue dans chacun des groupes sont résumés dans le tableau 2.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
<b>OAP</b>	2	0	2
<b>IDM</b>	0	1	3
<b>Tamponnade</b>	0	1	0
<b>Arythmies</b>	1	0	3
<b>Choc cardiogénique</b>	0	0	0
<b>Autre</b>	1	1	0
<b>Décès</b>	0	0	0

**Tableau 2 :** *Complications cardiaques dans les trois groupes.*

#### ➤ Groupe CB

- *Analyse univariée*

Il existait des liaisons significatives entre H0 (p=0.039, H12 (p=0.030), H24 (p=0.023), H48 (p=0.023) et la survenue de complications.

- *Régression logistique*

Aucune valeur de NT-proBNP n'était liée à la présence de complication.

#### ➤ Groupes CEC

- ✓ *Groupe 2*

- *Analyse univariée*

Il existait une liaison significative entre la valeur de NT-proBNP à H24 (p=0,023) et H48 (p=0,018) et la présence de complication.

Il existait une liaison significative entre le pic de NT-proBNP et la présence de complications (p=0,02).

- *Régression logistique*

Aucune valeur ne se détachait de l'ensemble.

✓ *Groupe 3*

Aucune valeur de NT-proBNP n'était liée à la survenue de complication cardiaque tant en analyse univariée qu'en multivariée.

✓ *Groupes 2 et 3 ensemble*

▪ *Analyse univariée*

La valeur de NT-proBNP à H12 ( $p=0,011$ ), H24 ( $p=0,018$ ), et H48 ( $p=0,048$ ) ainsi que le pic de NT-proBNP étaient liés à la survenue de complication cardiaque de façon significative.

▪ *Régression logistique*

Seul le NT-proBNP à H12 était lié de manière indépendante à la présence de complication ( $p=0,036$ ) quand les valeurs de NT-proBNP à H12, H24, et H48 étaient entrées dans le modèle (calibrage correct par le test de Hosmer et Lemeshow :  $c=3,55$ ,  $p=0,89$ ).

▪ *Calcul de probabilité de survenue de complication en fonction des valeurs de NT-pro-BNP.*

Etude de NT-proBNP à H12 et H24, seules valeurs significativement liées à la complication en régression logistique quand elles sont entrées dans le modèle séparément.

Les tableaux 3 et 4 représentent des valeurs déduites du modèle.

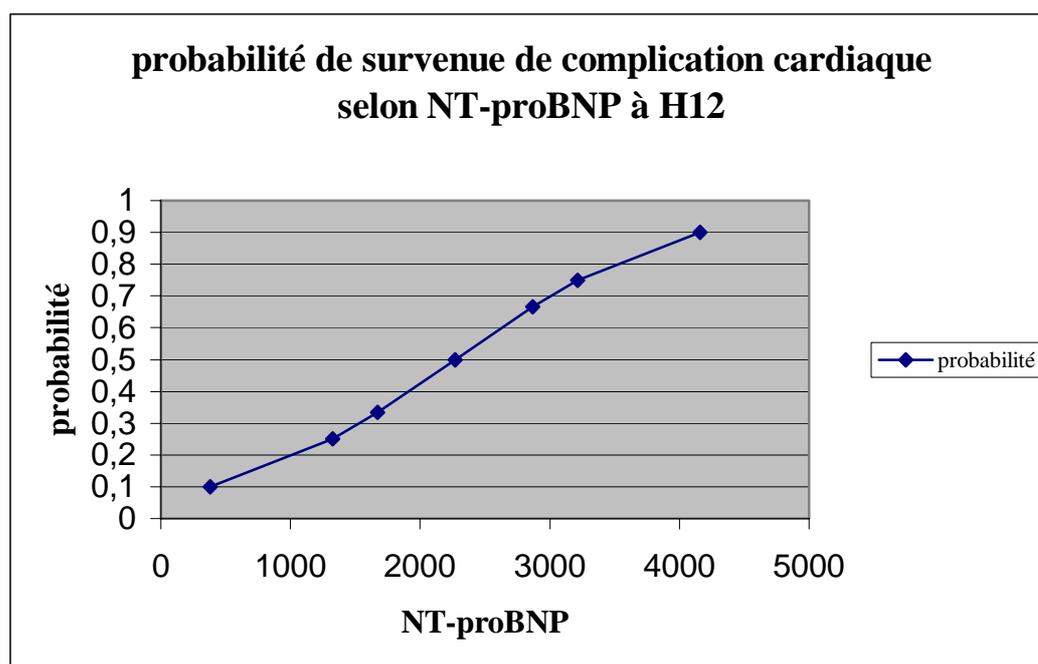
<b>Probabilité</b>	<b>NT-pro-BNP (pg/ml)</b>	<b>Limite sup NT-proBNP (pg/ml)</b>	<b>Limite inf NT-proBNP (pg/ml)</b>
0.9	4159	11236	2931
0.75	3214	7858	2319
0.667	2867	6636	2074
0.5	2269	4605	1581
0.333	1672	2853	810
0.25	1324	2143	52
0.1	379	1126	0

**Tableau 3 :** *probabilité de survenue de complication en fonction des valeurs de NT-proBNP à H12*

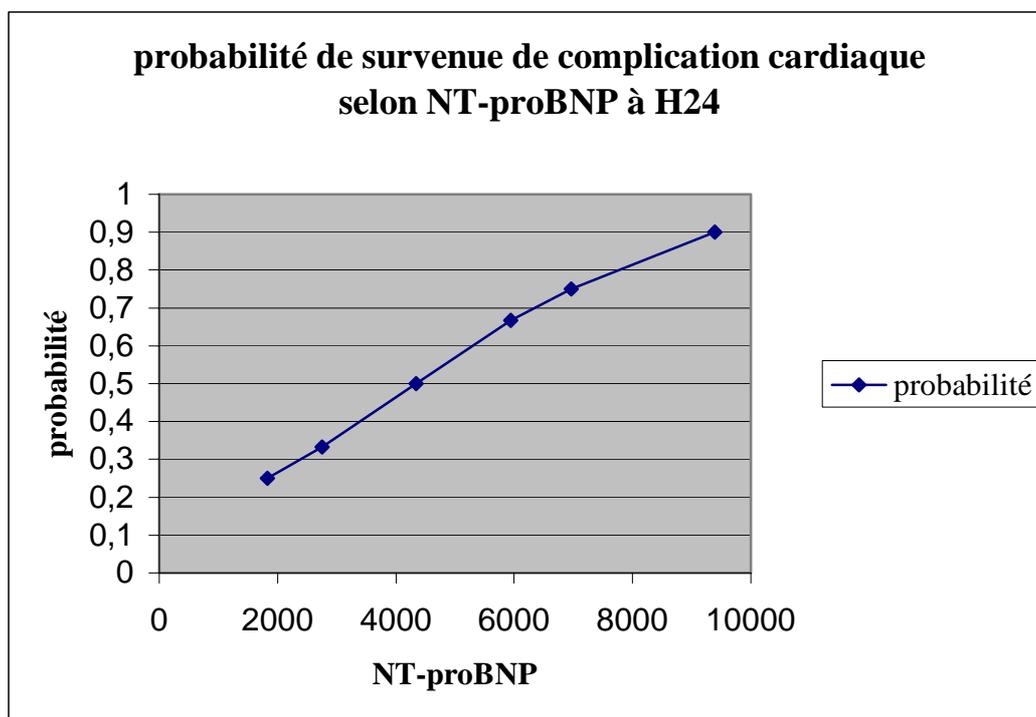
Probabilité	NT-pro-BNP	Limite sup NT-proBNP	Limite inf NT-proBNP
0.9	9392	76969	5848
0.75	6969	50236	4399
0.667	5941	40450	3823
0.5	4346	23809	2646
0.333	2750	8662	0
0.25	1823	4103	0

**Tableau 4 :** probabilité de survenue de complication en fonction des valeurs de NT-proBNP à H24

Les figures 8 et 9 représentent la probabilité de survenue d'une complication cardiaque selon le NT-proBNP à H12 ou à H24 pour le groupe CEC insuffisant cardiaque ou non insuffisant cardiaque. Les valeurs sont issues des tableaux 3 et 4.



**Figure 8 :** probabilité de survenue de complication cardiaque selon NT-proBNP à H12



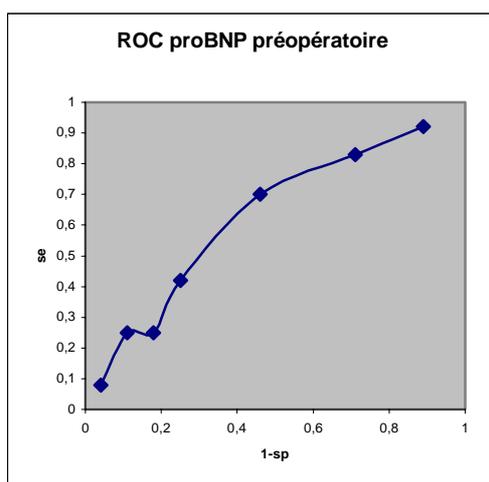
**Figure 9 :** *probabilité de survenue de complication cardiaque selon NT-proBNP à H12*

Chaque point a pour coordonnées (x;y) avec x= valeur de NT-proBNP et y= probabilité de présence de complication cardiaque.

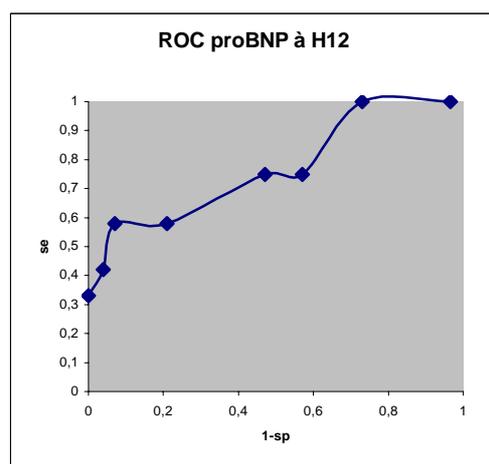
Exemple: pour le NT-proBNP à H12 : la probabilité de «survenue de complication cardiaque est >50% pour une valeur >2269 etc...

- *Courbes ROC*

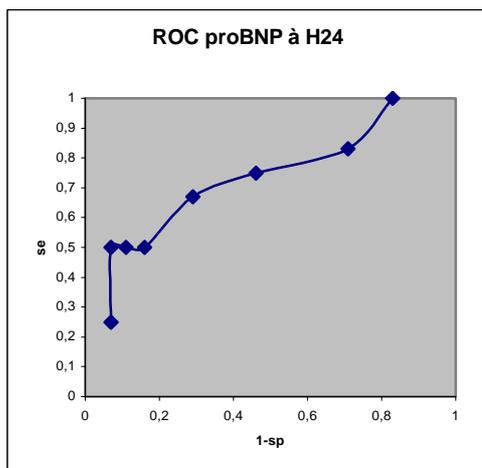
Toutes les aires sous la courbe étaient inférieures à 75%, indiquant une faible valeur discriminante des valeurs de NT-proBNP pour la survenue d'une complication.



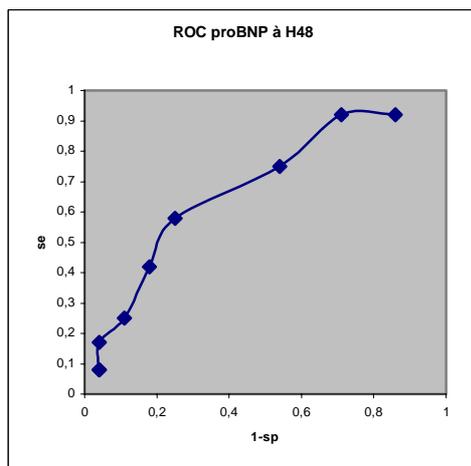
**Figure 10 :** Courbe ROC pour le NT-proBNP préopératoire des groupes 2 et 3



**Figure 11 :** Courbe ROC pour le NT-proBNP mesuré 12 heures après admission en réanimation des groupes 2 et 3



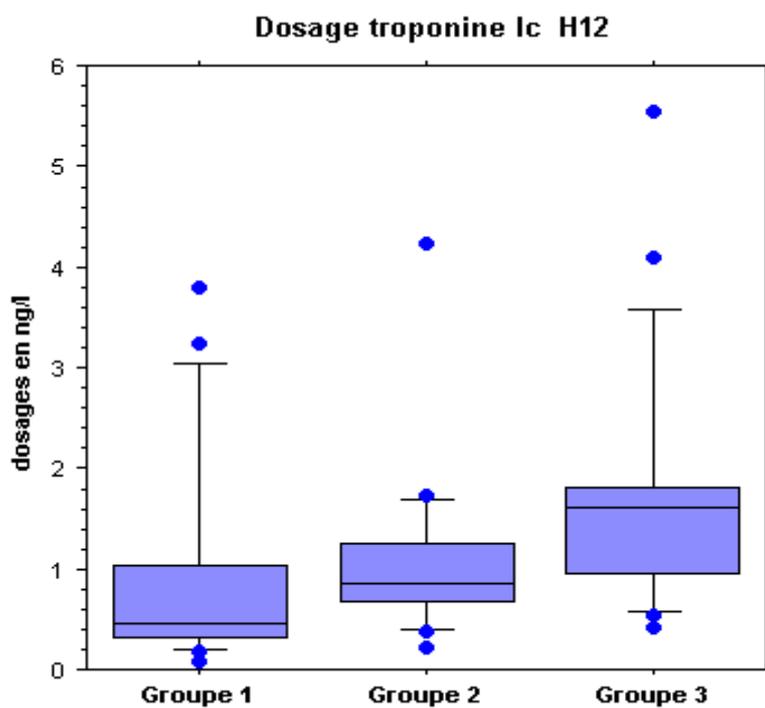
**Figure 12 :** Courbe ROC pour le NT-proBNP mesuré 24 heures après admission en réanimation des groupes 2 et 3



**Figure 13 :** Courbe ROC pour le NT-proBNP mesuré 48 heures après admission en réanimation des groupes 2 et 3

#### 4.2.4 Troponine et NT-pro-BNP

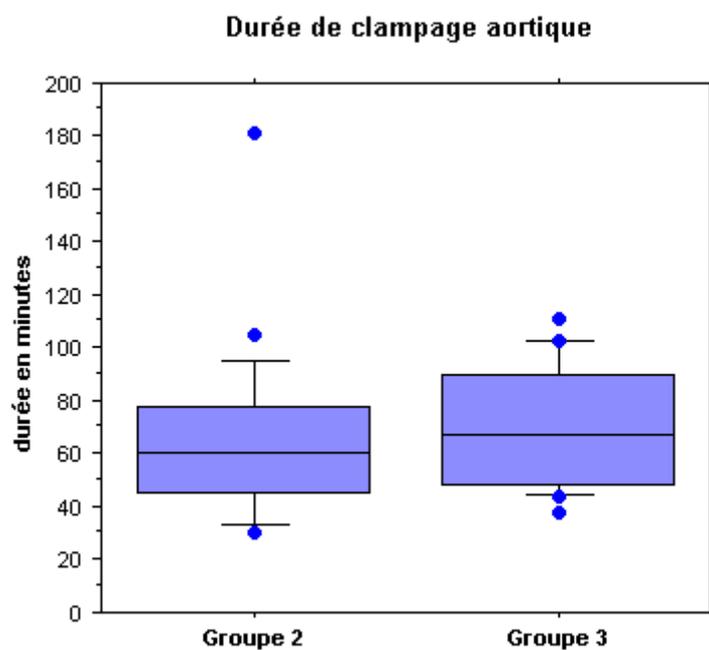
L'analyse statistique montrait une absence de corrélation entre les valeurs de NT-proBNP et celles de troponine I . La figure 14 représente la répartition des dosages de troponine I dans les trois groupes.



**Figure 14 :** valeurs des dosages de troponine I dans les groupes 1, 2, et 3

#### 4.2.5 Durée de clampage aortique et NT-proBNP :

L'analyse statistique montrait une absence de corrélation entre la durée de clampage aortique et les valeurs de NT-proBNP dans les groupes 2 et 3. La figure 15 représente la répartition des durées de clampage dans ces 2 groupes.



**Figure 15 :** *durée de clampage (en minutes) aortique dans les groupes 2 et 3*

## 5 DISCUSSION

Cette étude prospective non randomisée portant sur 60 patients devant subir un ou plusieurs pontages coronaires à CB ou sous CEC montre :

- Une évolution croissante dans le temps des valeurs de NT-proBNP, à la fois dans les groupes CEC et CB, et dans les groupes IC et non IC. Cette cinétique suit une sigmoïde avec un maximum à H48
- Globalement on observe des valeurs supérieures de NT-proBNP dans le groupe IC.
- Une faible valeur discriminante de NT-proBNP pour prédire une complication cardiaque. On observe une valeur élevée de NT-proBNP en cas de complication cardiaque (sensibilité), mais on retrouve également des valeurs à la fois basses et élevées en cas d'absence de complication (faible spécificité). Le dosage du NT-proBNP n'est pas prédictif ici de la survenue de complication cardiaque postopératoire.

### 5.1 BNP et chirurgie cardiaque

#### 5.1.1 Pontages aorto-coronariens sous CEC

Le NT-proBNP n'a jamais été évalué dans ces circonstances. Dans la littérature c'est essentiellement le BNP qui a été étudié.

Mair et al. [20] démontrent en 1997 pour la première fois une augmentation significative de la libération myocardique de BNP après l'ischémie-reperfusion secondaire à la cardioplégie.. De plus, ils démontrent une augmentation plus marquée de la production de BNP chez les patients ayant présenté une ischémie modérée périopératoire par rapport à ceux dont la CEC s'est déroulée sans événement particulier. Ainsi, leurs résultats suggèrent que l'ischémie myocardique et la reperfusion stimulent la production de BNP chez l'homme.

Une des préoccupations majeures durant la chirurgie cardiaque est la protection cardiomyocytaire vis-à-vis de l'ischémie et des lésions de reperfusion. On sait que le BNP est une hormone régulatrice, cardioprotectrice par des phénomènes de natriurèse, de diurèse et de vasorelaxation [31].

Avidan et al. [4] étudient les variations de concentration de BNP après chirurgie cardiaque sous CEC. Ils retrouvent une augmentation plasmatique de BNP deux heures après la fin de CEC. Ils imputent cette augmentation à l'élévation de la précharge (secondaire à une inflation du secteur intravasculaire) ou à une dysfonction diastolique transitoire [23]. Le BNP est très peu stocké. En revanche, il existe sur le gène du BNP une séquence nucléotidique TATT-TAT qui suggère que le turn-over de l'ARN messenger est très important et que le BNP est synthétisé par vagues. Il est sécrété dans le sinus coronaire puis dans la circulation systémique, majoritairement par les ventricules [29].

Berendes et al [5] soutiennent l'idée que l'ischémie est le principal stimulus de la production de BNP durant la chirurgie cardiaque et que l'augmentation de la sécrétion est proportionnelle à

l'extension de l'ischémie myocardique. Nous n'avons pas retrouvé ce résultat dans notre série. En effet il y a une absence de corrélation entre la durée de clampage aortique et la sécrétion de NT-proBNP. De plus les pics de NT-proBNP ne sont pas différents dans les groupes 2 et 3. D'autres facteurs comme l'augmentation de la tension murale myocardique augmentent la sécrétion de BNP.

### 5.1.2 Pontages aorto-coronariens à cœur battant

Kerbaul et al. [14] ont étudié l'augmentation de la sécrétion de NT-proBNP chez des patients opérés à CB ayant présenté ou non des complications cardiaques périopératoires. Les complications cardiaques retenues étaient au nombre de 5: infarctus du myocarde, choc cardiogénique, arythmies, insuffisance ventriculaire gauche et décès. Les trois plus fréquentes par ordre croissant: insuffisance ventriculaire gauche, bas débit cardiaque et arythmie. Cette étude montre que des valeurs de NT-proBNP élevées en préopératoire sont un facteur prédictif de survenue possible de complications périopératoires chez des patients opérés à CB.

Cette absence de discrimination dans notre étude provient vraisemblablement d'un effectif trop faible de patients opérés à CB (20 versus 60). Il est étonnant que la comparaison des CB et des cœurs opérés sous CEC ne retrouve pas de différence significative. Cela suggère que l'assistance circulatoire que procure la CEC après la cardioplégie a peu d'effet sur la sécrétion de NT-proBNP et donc probablement sur la dysfonction diastolique après pontage coronaire. L'évaluation de la dysfonction diastolique après pontage coronarien est difficilement évaluable par d'autres méthodes.

### 5.1.3 Chirurgie valvulaire sous CEC

Berendes et al.[5] ont étudié en 2003 la cinétique de sécrétion et la valeur pronostique des peptides natriurétiques ANP et BNP chez des patients devant subir une chirurgie cardiaque. Concernant la chirurgie valvulaire, il s'agissait de remplacement mitral ou aortique sous CEC chez 45 patients indemnes de pathologie coronaire. Les peptides natriurétiques jouent un rôle important dans la réponse à la rétention hydrosodée [18]. Ils entraînent une vasorelaxation et stimulent la diurèse et la natriurèse. Ils limitent l'hypertrophie et la prolifération fibroblastique.

Aucune corrélation n'a été trouvée entre les concentrations de BNP et la durée de clampage aortique. Il n'existait pas de lien significatif entre la cinétique de sécrétion du BNP et la procédure chirurgicale: cela corrobore le concept selon lequel l'ischémie est le principal stimulus de sécrétion du BNP durant la chirurgie cardiaque. En revanche on notait une augmentation manifeste de la concentration préopératoire de BNP de ces patients (multipliée par 14 chez les patients porteurs d'une dysfonction valvulaire aortique, par 3 chez ceux porteurs d'une dysfonction valvulaire mitrale). L'origine de cette augmentation demeure énigmatique: des mécanismes chroniques tels une surcharge en volume prolongée du ventricule gauche et une augmentation de la tension pariétale secondaire à une hypertrophie ventriculaire gauche ou une augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche peuvent être responsables

## 5.2 Chirurgie cardiaque et autres marqueurs

### 5.2.1 Troponine Ic

Dans notre étude la troponine était prélevée à H12. L'analyse statistique montre qu'il n'y a aucune corrélation entre la sécrétion de troponine et celle de NT-proBNP. La troponine a une valeur pronostique dans les syndromes coronariens aigus avec ou sans modification du segment ST [6] et possède une valeur prédictive indépendante de la mortalité intrahospitalière chez les adultes après chirurgie cardiaque [15]: c'est un marqueur sensible et spécifique d'une lésion myocardique [2].

Kerbaul et al.[14] ont trouvé dans leur étude que la troponine était moins discriminante que le NT-proBNP pour la survenue de complications cardiaques périopératoires.

Avidan et al [4] ne trouvent pas de corrélation entre le BNP et la troponine Ic concernant les valeurs de base et postopératoires (H2). Cependant le pic plasmatique de la troponine survient entre 12 et 48 heures suivant une chirurgie cardiaque [9]. L'augmentation de troponine est compatible avec le traumatisme de la chirurgie elle-même, et ne suggère pas nécessairement une nécrose myocardique significative. D'ailleurs l'absence de modification ECG et l'évolution favorable postopératoire de ces patients l'attestent.

De même Mair et al. [20] ne retrouvent pas de corrélation significative entre la libération de BNP et celle de troponine. La plupart du temps, les peptides natriurétiques sont libérés en réponse à l'ischémie myocardique et à la reperfusion par un mécanisme actif provenant des myocytes viables et non pas par une fuite passive provenant des myocytes lésés comme pour la troponine [22].

### 5.2.2 ANP

Mair et al.[20] ont étudié la production cardiaque de l'ANP et du BNP lors de la reperfusion après CEC. 19 patients ont été inclus. Ils s'agissait de pontages aorto-coronariens chez des patients non insuffisants cardiaques. Les résultats montrent une absence de différence significative entre les concentrations pré et post clampage aortique de l'ANP. La production d'ANP pré clampage aortique peut être causée par l'étirement des fibres musculaires lisses auriculaires (canulation et remplissage précédant le début de la CEC) et par l'ischémie-reperfusion après déclampage aortique.

Il n'y avait aucune corrélation entre la production cardiaque d'ANP et la production de lactates ou de troponine.

Berendes et al.[5] ont étudié la sécrétion des peptides natriurétiques pour différentes interventions cardiaques sous CEC. Comparée à celle de volontaires sains, la valeur préopératoire d'ANP était légèrement plus élevée. L'explication la plus probable était la présence d'une hypertension chez un certain nombre des patients. En effet, l'ANP est un moyen de compensation de la surcharge volumique et de l'hypertension.

Chez tous les patients, la concentration la plus élevée est mesurée lors de la reperfusion après le déclampage aortique. Ainsi selon cette étude, le principal stimulus de sécrétion de l'ANP est la charge volumique.

Les valeurs sont moins élevées chez les patients à fonction ventriculaire gauche normale comparées à celles des patients à fonction ventriculaire gauche altérée ou porteurs d'une atteinte valvulaire mitrale ou aortique. Il n'y pas de différence significative concernant la production d'ANP suivant la pathologie cardiaque sous-jacente (maladie coronaire ou maladie valvulaire).

L'ANP et le BNP ont un rôle complémentaire dans la régulation de l'homéostasie cardiaque. L'ANP régule vraisemblablement la pression sanguine et la balance hydroélectrolytique, tandis que le BNP pourrait agir comme un régulateur ventriculaire local protecteur en limitant notamment les phénomènes de fibrose. Pourtant les deux peptides agissent par l'intermédiaire du NPR A et leur sécrétion semblent dépendre de mécanismes similaires. L'équipe de Berendes avance plusieurs hypothèses pour expliquer cette discordance. L'ANP et le BNP ont une cinétique de distribution différente dans le cœur. L'ANP est stocké dans des granules localisés dans les myocytes auriculaires, et la distension auriculaire provoque une libération rapide des granules occasionnant par là même des effets locaux et endocrines très rapides. Par contre, le BNP est plus répandu dans les tissus ventriculaires et auriculaires. Il n'est pas stocké dans des granules, et sa sécrétion est plutôt liée à d'autres facteurs comme l'ischémie ou l'augmentation de la tension transmurale myocardique.

Contrairement au BNP, la concentration d'ANP ne dépend pas de la pathologie sous-jacente.

### 5.3 BNP en cardiologie

Depuis sa découverte, le BNP, en tant que marqueur sécrété spécifiquement par les myocytes ventriculaires gauches, a été évalué dans plusieurs buts. Ses principales applications sont actuellement:

- Le dépistage des dysfonctions systoliques ventriculaires gauches asymptomatiques;
- L'aide à l'établissement du diagnostic d'insuffisance cardiaque;
- L'évaluation du pronostic de l'insuffisance cardiaque
- Le suivi du traitement de l'insuffisance cardiaque

#### 5.3.1 Intérêt diagnostique du BNP

C'est dans le diagnostic d'insuffisance cardiaque et, en particulier, de la dysfonction ventriculaire gauche (VG), que le BNP a un intérêt bien établi.

L'insuffisance cardiaque constitue actuellement un problème majeur de santé publique par sa fréquence et ses conséquences en terme de morbidité et mortalité.

L'insuffisance cardiaque est définie comme une incapacité du cœur à assurer un débit sanguin suffisant. La survenue des symptômes survient de façon plus tardive et correspond au dépassement des mécanismes compensateurs. Ces mécanismes neurohumoraux comprennent le système sympathique adrénérgique et le système rénine-angiotensine-aldostérone. L'aggravation de l'insuffisance cardiaque peut être rattachée à une action délétère des mécanismes compensateurs. En effet l'augmentation des résistances périphériques et la rétention hydro-sodée qui résultent de l'activation de ces systèmes contribuent à la progression de l'insuffisance cardiaque. Le BNP par son action propre s'oppose en plusieurs points à la survenue de ces mécanismes délétères : par son action inhibitrice du système rénine-angiotensine, il s'oppose à la rétention sodée, à la vasoconstriction, action qui est renforcée par son pouvoir diurétique, natriurétique et vasodilatateur propre. Il diminue donc la pré et la post-charge.

L'augmentation rapide du BNP lors d'une augmentation de pression ou de volume du VG, sa fiabilité et sa rapidité de dosage, réalisable au lit du malade, ont conduit à l'évaluer comme test diagnostique dans les situations d'urgence. Après des études pilotes, tendant à prouver l'utilité et la supériorité du BNP sur l'ANP et sur l'évaluation échocardiographique pour distinguer une dyspnée d'origine cardiaque des autres étiologies, une grande étude multicentrique a été menée [21]. Chez 1586 patients admis aux urgences pour dyspnée sans cause évidente, les taux de BNP étaient corrélés avec les stades NYHA de dyspnée et la gravité de l'insuffisance cardiaque. Une valeur seuil de 100pg/ml avait une sensibilité de 90% et une spécificité de 76% dans le diagnostic d'insuffisance cardiaque. De plus la valeur prédictive du BNP étant excellente (96% pour un seuil < à 50 pg/l), son dosage en cas de dyspnée aiguë permettrait d'exclure le diagnostic d'insuffisance cardiaque dans la plupart des cas. En contre partie, il existait un taux non négligeable de faux-positifs, notamment dans des valeurs intermédiaires du BNP comprises entre 100 et 600. Le dosage du BNP, intégré à l'évaluation clinico-radiologique du patient, s'avère donc une aide importante au diagnostic étiologique des dyspnées aiguës dès leur prise en charge.

### 5.3.2 Intérêt pronostique du BNP

Le BNP appartient à une catégorie de facteurs pronostiques qui sont modifiables par la thérapeutique au même titre que la glycémie. Ils pourraient ainsi servir de marqueur dynamique, reflet de la prise en charge du patient.

Ce facteur natriurétique est reconnu depuis quelques années comme un facteur de risque indépendant de mortalité de l'insuffisance cardiaque chronique, supérieur au stade NYHA de dyspnée et à la fonction systolique du VG estimée par échocardiographie [11].

Les données de l'étude rétrospective menée par Cannon et al [7] sur l'inhibition de la glycoprotéine IIb/IIIa par l'orbofiban chez les patients présentant un angor instable ont confirmé que le BNP pouvait devenir un marqueur pronostique intéressant dans différents syndrômes coronariens aigus. Le taux de mortalité à 10 mois augmente parallèlement à l'augmentation des quartiles du niveau basal de BNP avant et après ajustement par d'autres facteurs de risque indépendants de décès tels l'âge, le niveau de troponine I, la présence d'une atteinte cardiaque, d'une atteinte rénale et une modification du segment ST. L'association entre le taux de mortalité à 10 mois et le quartile de la sécrétion de BNP est significatif comparé au type de syndrome coronaire aigu. Mieux encore l'augmentation de la concentration de BNP demeure prédictive du taux de mortalité à 10 mois même si les patients ont une absence d'élévation de la troponine I. Cela suggère que la valeur pronostique du BNP est indépendante de la nécrose myocardique

Concernant l'utilisation du BNP comme marqueur pronostique de la décompensation cardiaque aiguë, les données sont insuffisantes et cela nécessite des études complémentaires avant que le BNP puisse être inclus dans la pratique clinique [8].

### 5.3.3 Intérêt thérapeutique du BNP

Le BNP peut intervenir dans la prise en charge des patients de réanimation soit indirectement comme guide thérapeutique, soit directement comme agent vasodilatateur.

La valeur pronostique du BNP devrait permettre dans les prochaines années de proposer des thérapeutiques plus adaptées ou plus agressives lors des dyspnées, de l'embolie pulmonaire, ou de

sélectionner les candidats à une transplantation cardiaque. Mais c'est surtout comme guide thérapeutique dans la décision de mise en route et la titration de traitements que le BNP semble avoir un rôle majeur.

Dans l'étude de Troughton et al.[32], 69 patients porteurs d'une insuffisance cardiaque légère à modérée (moyenne des fractions d'éjection du VG de 27%), sont hospitalisés pour une décompensation aiguë, ont été randomisés, en double aveugle. Le traitement est guidé soit par le taux plasmatique du NT-pro-BNP, soit par l'évaluation clinique seule. après la stabilisation initiale. Le traitement est majoré pour réduire le taux de NT-proBNP à moins de 200 pmol/L dans le groupe BNP et d'obtenir une insuffisance cardiaque compensée dans le groupe clinique. La médiane de suivi était de 9,6 mois. Le nombre total d'événements cardiovasculaires (décès, admission hospitalière, ou nouvelle décompensation cardiaque) était significativement plus faible dans le groupe BNP (19 versus 54 évènements ;  $p=0,02$ ). Un décès est survenu dans le groupe BNP et 7 dans l'autre groupe.

Malgré les résultats impressionnants de cette étude, des études plus importantes doivent être réalisées afin de confirmer ces résultats prometteurs.

## 5.4.Perspectives

Le but de cette étude était d'étudier la cinétique de variation de la sécrétion du NT-proBNP dans les 48 heures postopératoires d'une chirurgie cardiaque portant sur les pontages aorto-coronariens sous CEC ou à CB.

Comme notre étude a couvert une courte période, nous n'avons pas évalué la cinétique de sécrétion du NT-proBNP chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque devant être opérés d'un ou plusieurs pontages aorto-coronariens à CB. De même, il pourrait être intéressant d'étudier ce marqueur avec d'autres chirurgies cardiaques telles les remplacements valvulaires.

Notre étude ne couvrant qu'une période de 3 mois, nous n'avons pas évalué le rôle prédictif du NT-proBNP sur le pronostic à moyen et long terme. D'autres études avec un effectif plus important et portant sur une période plus longue devront être menées.

Dans les pathologies respiratoires chroniques, le taux de BNP est inversement corrélé au degré d'hypoxie [3]. Il serait intéressant d'étudier la cinétique de sécrétion du NT-proBNP lors d'une chirurgie cardiaque chez ces patients et de comparer avec ceux indemnes de pathologies pulmonaires chroniques.

Il serait intéressant d'espacer les dosages de NT-proBNP mais également de le doser plus tardivement. Sa demi-vie de deux heures nous le permet. Par exemple, on pourrait suggérer un dosage préopératoire, à H48, à une semaine, à un mois.

## 6 CONCLUSION

Cette étude prospective sur 60 patients adultes a évalué la cinétique de sécrétion du NT-proBNP en chirurgie cardiaque programmée portant sur un ou plusieurs pontages aorto-coronariens sous CEC ou à CB.

Notre étude a montré une évolution croissante dans le temps des valeurs de NT-proBNP à la fois sous CEC et à CB et en présence ou non d'une insuffisance cardiaque confirmant les résultats d'études précédentes. L'ischémie myocardique ainsi que la reperfusion du cœur post CEC sont des stimuli probables de la sécrétion de NT-pro-BNP. En revanche la concentration du NT-proBNP n'est pas prédictive de la survenue de complications postopératoires.

Il semble nécessaire de conduire de futures études concernant le NT-proBNP en chirurgie cardiaque notamment concernant sa valeur prédictive pour le pronostic à court et à long terme des patients.

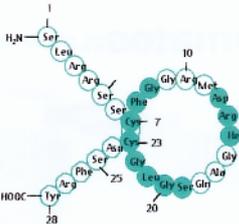
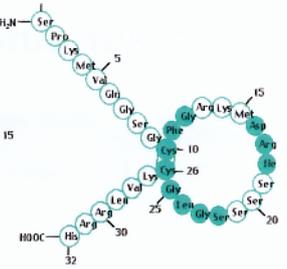
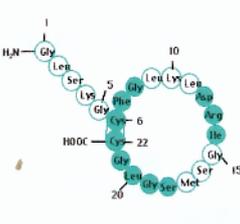
## 7 ANNEXES

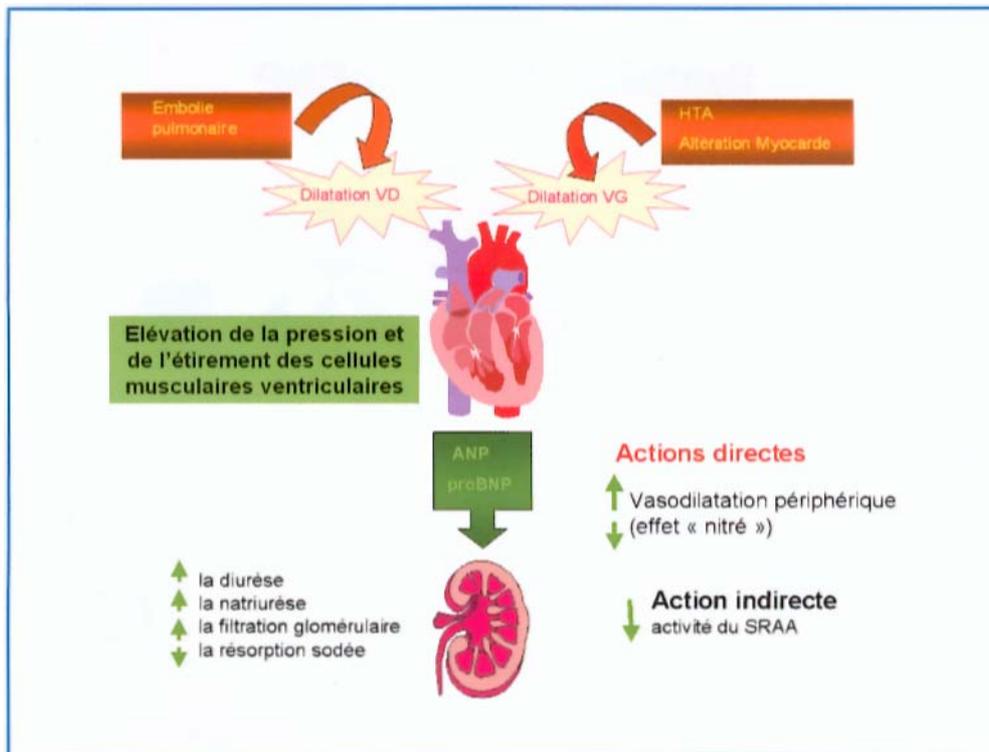
### 7.1 EUROSCORE

<b><i>Facteurs liés au patient</i></b>		<b><i>score</i></b>
Age	(par tranche de 5 ans au-dessus de 60ans) Préciser l'âge .....ans	1
Sexe	Féminin.	1
Pathologie pulmonaire chronique	Utilisation prolongée de bronchodilatateurs ou corticostéroïdes	1
Artériopathie périphérique	Un ou plusieurs des éléments suivants : claudication des membres inférieurs, occlusion ou sténose carotidienne >50%, ATCD ou intervention programmée sur l'aorte abdominale, les membres inférieurs ou les carotides	2
Troubles neurologiques courante	Troubles affectant la déambulation ou les actes de la vie	2
Chirurgie cardiaque antérieure	Nécessitant l'ouverture du péricarde	3
Créatinémie	> 200 µmol/L pré-opératoire	2
Endocardite chirurgie	Patient sous antibiotiques pour endocardite lors de la	3
Etat pré-opératoire critique	Au moins un des évènements suivants : tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, 'mort subite' récupérée, massage cardiaque préopératoire, ventilation mécanique préopératoire, agents vasopresseurs, ballon de contrepulsion, insuffisance rénale aiguë (anurie ou oligurie < 10 mL/h)	3
<b><i>Facteurs cardiaques</i></b>		<b><i>score</i></b>
Angor instable	Angor de repos requérant des dérivés nitrés jusqu'à l'arrivée au bloc opératoire	2
Insuffisance ventriculaire gauche	Modérée ou FEV 30-50% Sévère ou FEV < 30% valeur de la FEV .....%	1 3
Infarctus myocardique récent	Infarctus myocardique < 90 jours	2
Hypertension pulmonaire	> 60 mmHg	2
<b><i>Facteurs chirurgicaux</i></b>		<b><i>score</i></b>
Urgence Patient programmée avant le début du prochain jour opératoire		2
Chirurgie cardiaque autre que coronaire	Chirurgie cardiaque associée ou non aux coronaires	2
Chirurgie de l'aorte thoracique	Pour l'aorte ascendante, la crosse ou l'aorte descendante	3
Rupture septale post-infarctus		4
<b><i>TOTAL</i></b>		

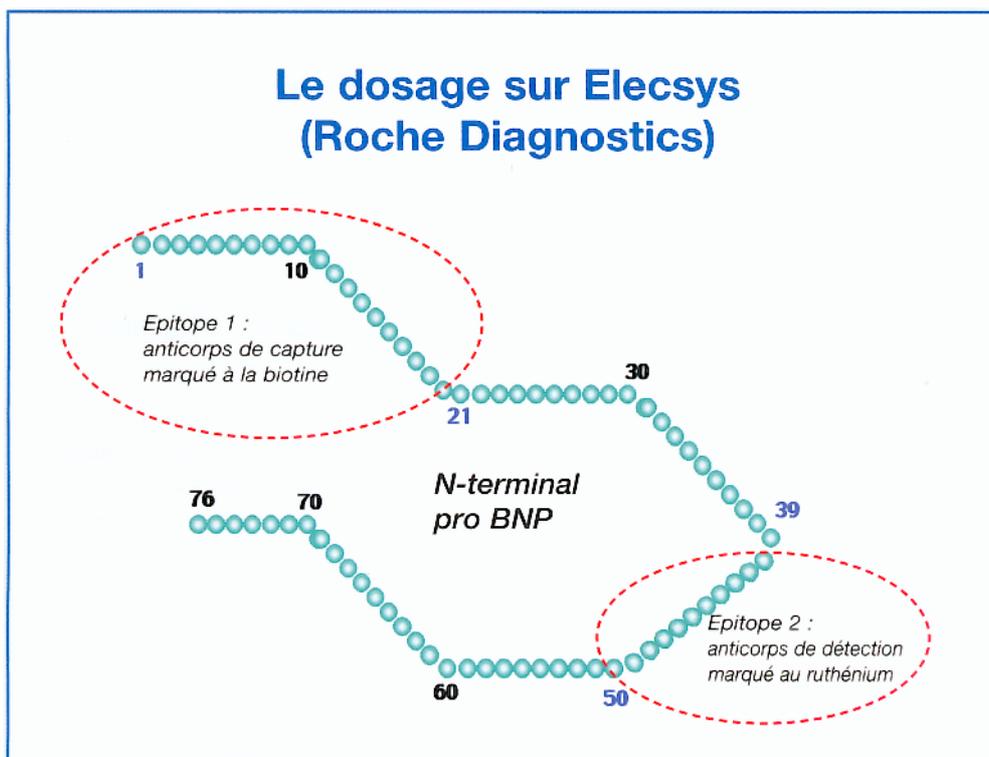
7.2 Les hormones natriurétiques cardiaques.

## LES HORMONES NATRIURÉTIQUES CARDIAQUES

ANP	BNP	CNP
atrial natriuretic peptide	brain natriuretic peptide (initialement isolé de l'encéphale de porc)	C-type natriuretic peptide
		
<p><i>Structure en anneau commune importante pour l'activité physiologique</i></p>		



### 7.3 Le dosage du NT-proBNP sur Elecsys



## 8 REFERENCES

1. Almeida F, Suzuki M, Scarbrough R. Clearance function of type C receptor of atrial natriuretic peptide in rats. *Am J Physiol* 1989;256:469-75.
2. Ammann P, Maggiorini M, Bertel O, et al. Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *JACC* 2003; 41;11:2004-9.
3. Ando T, Ogawa K, Yamaki K, et al. Plasma concentrations of atrial, brain, and C-type natriuretic peptides and endothelin-1 in patients with chronic respiratory diseases. *Chest* 1996; 110: 462-8.
4. Avidan M.S, Meehan N, Ponte J, et al. Changes in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clinica Chimica Acta* 2001;303:127-32.
5. Berendes E, Schmidt C, Van Aken H, et al. A-Type and B-type natriuretic peptides in cardiac surgical procedures. *Anesth Analg* 2004; 98:11-9.
6. Bertinchant JP, Laperche T, Polge A, Raczka F, et al. Prognostic significance of early raised cardiac troponin I in unstable angina. Contribution to the identification of a high-risk subgroup. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997; 90: 1615-22.
7. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) trial. *Circulation* 2000; 102:149-56.
8. Denus S de, Pharand C, Williamson D.R. Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *chest* 2004; 125:652-68.
9. Eikvar L, Pillgram-Larsen J, Skjaeggstad O, et al. Serum cardio-specific troponin T after open heart surgery in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Scand J Clin Lab Invest* 1994;54:329-35.
10. Hobbs FD, Davis RC, Roalfe AK, et al. Reliability of N-terminal pro-brain natriuretic peptide assay in diagnosis of heart failure: cohort study in representative and high risk community populations. *BMJ* 2002; 324:1498.
11. Hours S, Charpentier J, Cariou A, Mira JP. les nouveaux marqueurs biologiques de cardiologie (BNP et troponine) :intérêt en réanimation. *Réanimation* 2004; 13:112-9.
12. Hughes D, Talwar S, Squire I.B, Davies JE. An immunoluminometric assay for N-terminal pro-brain natriuretic peptide: development of a test for left ventricular dysfunction. *Clin Sci* 1999; 96:373-80.
13. Jourdain P, Funck F, Fulla Y, Bellorini M, et al. BNP et insuffisance cardiaque. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux* 2001 ; 94:124-9.
14. Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, Oddoze C, et al. Increased plasma levels of pro-brain natriuretic peptide in patients with cardiovascular complications following off-pump coronary artery surgery. *Intensive Care Medicine* 2004;
15. Lasocki S, Provenchère S, Benessiano J, et al. Cardiac troponin I is an independent predictor of in-hospital death after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*. 2002; 97:405-11.
16. Lemos JA de, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value on B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* . 2001; 345:1014-21.

17. Lemos JA de, Morrow DA. Brain natriuretic peptide in acute coronary syndromes. Ready for clinical application? *Circulation* 2002; 106:2868-70.
18. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339:321-8.
19. Mair J, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141:367-74.
20. Mair P, Mair J, Bleier J, et al. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clinica chimica Acta* 1997; 261:57-68.
21. 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: 161-7.
22. Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patients with angina pectoris. *Clin Sci* 1995; 88:551-6.
23. Morimoto K, Mori T, Ishiguro S, et al. Perioperative changes in plasma brain natriuretic peptide concentrations in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today* 1998; 89:124-9
24. Motwani JG, Mc Alfine H, Kennedy N, et al. Plasma BNP as an indicator for angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341:1109-13.
25. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K. Brain natriuretic peptide as a novel hormone in humans. *J Clin Invest* 1991; 87:1402-12.
26. Nashef SAM, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:9-13.
27. Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M. Rat brain natriuretic peptide tissue distribution and molecular form. *Endocrinology* 1990; 126:2225-7.
28. Provenchère S, Plantefève G, Hufnagel G, et al. Renal dysfunction after cardiac surgery with normothermic cardiopulmonary bypass: incidence, risk factors, and effect on clinical outcome. *Anesth Analg* 2003; 96:1258-64.
29. Ray P, Lefort Y, EL Achkar R, et al. Intérêt du dosage du peptide natriurétique de type B en médecine d'urgence. *Réanimation* 2003 ; 12 :475-81.
30. Selvais PL, Donckier JE, Robert A, et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure : influence of left ventricular dysfunction and coronary artery diseases on cardiac hormonal activation. *Eur J Clin Invest* 1998; 28:636-42.
31. Stein B, Levin R. Natriuretic peptides: physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease. *Am Heart J* 1998; 135:914-23.
32. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide concentrations. *Lancet* 2000 ; 355 : 1126-30.
33. Valli N, Gobinet A, Bordenave L. Dix ans d'utilisation clinique du BNP en cardiologie : revue de la littérature. *Revue de l'ACOMEN* 2000 ; 6 :8-14.
34. Wiecek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure : a multicenter evaluation ; *Am Heart J* 2002 ; 144 :834-9.

35. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H. Localization and mechanism of secretion of B type natriuretic peptide in comparison with those of A type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195-203.

## Table des figures

Figure 1 : Synthèse du BNP. Le clivage du pro-BNP a lieu dans le sang. Le BNP est ensuite métabolisé par une endopeptidase. Le pro-BNP (1-108) qui est la forme de stockage du BNP (précurseur), est scindé en deux parties, l'inactif NT -pro-BNP (1-76° et le BNP composé de 32 acides aminés (77-108), qui lui a une activité endocrinologique. ....	6
Figure 2 : Mécanismes de sécrétion et actions du BNP.....	8
Figure 3: Distribution de la population du groupe 1 en fonction de l'âge. ....	18
Figure 4: Distribution de la population du groupe 2 en fonction de l'âge. ....	18
Figure 5 : Distribution de la population du groupe 3 en fonction de l'âge. ....	19
Figure 6 : Cinétique de la concentration plasmatique de NT-pro-BNP. Groupe 1 : CB sans IC ; Groupe 2 : CEC sans IC. Préop. : dosage préopératoire, H0 : admission en réanimation, H12, H24, H48 : 12, 24 et 48 heures après l'entrée en réanimation, .....	20
Figure 7: Cinétique de la concentration plasmatique de NT-pro-BNP. Groupe 2 : CEC sans IC, Groupe 3 : CEC avec IC. Préop. : dosage préopératoire, H0 : admission en réanimation, H12, H24, H48 : 12, 24 et 48 heures après l'entrée en réanimation, .....	21
Figure 8 : probabilité de survenue de complication cardiaque selon NT-proBNP à H12.....	24
Figure 9 : probabilité de survenue de complication cardiaque selon NT-proBNP à H12.....	25
Figure 10 : Courbe ROC pour le NT-proBNP préopératoire des groupes 2 et 3.....	26
Figure 11 : Courbe ROC pour le NT-proBNP mesuré 12 heures après admission en réanimation des groupes 2 et 3 .....	26
Figure 12 : Courbe ROC pour le NT-proBNP mesuré 24 heures après admission en réanimation des groupes 2 et 3 .....	27
Figure 13 : Courbe ROC pour le NT-proBNP mesuré 48 heures après admission en réanimation des groupes 2 et 3 .....	27
Figure 14 : valeurs des dosages de troponine I dans les groupes 1, 2, et 3 .....	28
Figure 15 : durée de clampage (en minutes) aortique dans les groupes 2 et 3 .....	29

## Table des tableaux

Tableau 1 : Euroscore(moyenne et valeurs extrêmes) et facteurs de risque cardiovasculaire des trois groupes.....	19
Tableau 2 : Complications cardiaques dans les trois groupes. ....	22
Tableau 3 : probabilité de survenue de complication en fonction des valeurs de NT-proBNP à H12	23
Tableau 4 : probabilité de survenue de complication en fonction des valeurs de NT-proBNP à H24	24

NOM : **FREMIOT**

PRENOM : **KARINE**

Titre de la Thèse :

**Evaluation de l'intérêt du dosage du NT-proBNP (Elecsys) en chirurgie cardiaque.**

---

**RESUME**

Le NT-proBNP, neuro-hormone cardiaque, est un nouveau marqueur d'insuffisance et d'ischémie cardiaque. Cette étude prospective sur 60 patients adultes a évalué la cinétique de sécrétion du NT-proBNP lors de la réalisation d'un ou plusieurs pontages aorto-coronariens sous circulation extra-corporelle (CEC) ou à cœur battant (CB) en chirurgie programmée. Elle a montré une évolution croissante dans le temps des valeurs de NT-proBNP en présence ou non d'une insuffisance cardiaque lors de pontages réalisés sous CEC. Le même résultat a été obtenu chez des patients non insuffisants cardiaques opérés à CB. L'ischémie myocardique ainsi que la reperfusion du cœur après CEC sont probablement des stimuli de la sécrétion de NT-proBNP. En revanche, le NT-proBNP possède une faible valeur discriminante pour prédire une complication cardiaque. De nouveaux travaux sont nécessaires pour évaluer la valeur prédictive du NT-proBNP en chirurgie cardiaque pour le pronostic à moyen et à long terme.

---

**MOTS CLES**

NT-proBNP – marqueur cardiaque – pontage aorto-coronarien – cinétique – complications postopératoires