51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Conférences d'actualisation.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Biomarqueurs cardiaques périopératoires

C. Girard* [1], M. Meyer [1], S. Grosjean [1], V. Piriou [2]

[1] Service d'anesthésie-réanimation, CHU Le Bocage, boulevard de Lattre-de-Tassigny, 21000 Dijon, France ;
[2] Service d'anesthésie-réanimation, centre hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex
*e-mail : claude.girard@chu-dijon.fr

POINTS ESSENTIELS

- Les biomarqueurs sont des molécules facilement détectables, selon des techniques de dosages fiables et reproductibles. Leurs modifications permettent de stratifier le risque périopératoire et les thérapeutiques qui en découlent.
- Abandon du dosage de la myoglobine et de l'isoenzyme CK-MB au profit de la troponine Ic plus cardiospécifique en périopératoire.
- Toute élévation de troponine Ic au-delà du 99e percentile est considérée comme un dommage myocardique périopératoire.
- Intérêt des biomarqueurs cardiospécifiques dans le diagnostic essentiellement des évènements coronaires périopératoires.
- Intérêt des biomarqueurs cardiaques dans l'évaluation préopératoire du risque cardiaque périanesthésique, approche multimarqueurs : intérêt de la troponine Ic, du NT-proBNP et de la CRP.

Introduction

Depuis plus de 20 ans, la recherche et l'utilisation de marqueurs biologiques en périopératoire n'ont cessé de croître. Ils sont principalement dosés pour l'évaluation du risque et le diagnostic des évènements cardiaques périopératoires.
Jusqu'au milieu des années 1990, ces marqueurs étaient enzymatiques et le dosage de certaines iso enzymes essentiellement d'origine cardiaque a rendu les dosages plus spécifiques.
De nombreux facteurs peuvent modifier les valeurs des dosages des différents biomarqueurs. Malgré leur intérêt majeur, les difficultés d'interprétation des résultats ont pourtant laissé persister un doute sur leur validité.
De nouveaux paramètres biologiques sont actuellement disponibles et après avoir été utilisés dans la sphère cardiologique, ils sont maintenant largement utilisés en périopératoire.
Ces biomarqueurs cardiaques sont actuellement considérés comme de véritables marqueurs du risque cardiaque périopératoire et même du risque vital à moyen et long terme après une intervention chirurgicale.

Définition, cadre et limites conceptuelles d'un biomarqueur

Un biomarqueur est une molécule facilement détectable dans un liquide biologique, dont le dosage est reproductible et peu onéreux. Les concentrations mesurées à des intervalles réguliers doivent être corrélées à l'évolution du risque avec une relation linéaire entre cette concentration et l'amplitude du risque. La modification de l'amplitude du risque doit entraîner une modification rapide de la concentration du biomarqueur. Ainsi, la prise en charge clinique ou pharmacologique du risque doit modifier la concentration du biomarqueur et à l'inverse, les résultats des dosages de ce biomarqueur doivent permettre d'adapter la prise en charge du patient. Chaque biomarqueur doit prédire de manière indépendante la survenue d'une complication spécifique et l'augmentation de la concentration doit être prédictive du risque de survenue d'une pathologie définie dans le contexte périopératoire. Les biomarqueurs cardiaques sont surtout utilisés dans l'estimation du risque de complications cardiaques et la stratification des différentes interventions thérapeutiques.

Les principaux biomarqueurs cardiaques

Biomarqueurs « historiques » de l'infarctus

Myoglobine

La myoglobine, présente dans le muscle cardiaque et squelettique, est une protéine de bas poids moléculaire éliminée par voie rénale. Libéré rapidement par les cellules myocardiques lésées, son taux peut être aussi augmenté en cas d'atteinte musculaire ou d'insuffisance rénale, d'où des faux-positifs. L'intérêt de son dosage est la précocité de son ascension, dans les six premières heures post-infarctus. Sa cinétique rapide permet aussi de dépister les récidives précoces et d'évaluer la réussite de la reperfusion coronaire.

Isoenzyme CK-MB

La créatine-kinase existe sous forme de plusieurs isomères composés de chaînes différentes, M et B. L'isomère MB, prédominant au niveau myocardique, n'est cependant pas spécifique de celui-ci, puisque des taux de 3 % peuvent être retrouvés dans le muscle squelettique, de 5 % dans la rate et la prostate.

Le dosage de l'isoenzyme CK-MB peut se faire par de nombreuses techniques. Les méthodes immunologiques de type sandwich, permettant une détermination massique de l'isoenzyme CK-MB, sont très sensibles. L'atteinte des muscles striés en général en périopératoire et le manque de spécificité de ce biomarqueur en particulier ont fait abandonner son utilisation en période périopératoire.

Troponines

Les troponines forment un complexe de trois polypeptides de structures différentes, C, T et I.

La troponine C est présente sous forme identique dans le muscle myocardique et strié, elle n'est pas spécifique du muscle cardiaque.

La troponine T existe sous de nombreuses formes moléculaires distinctes, avec 2 isoformes cardiaques et 12 isoformes musculaires. Les isoformes cardiaques et musculaires sont identiques à plus de 90 %, les différences portant sur une dizaine d'acides aminés.

La troponine I (Tnl) existe sous trois formes différentes, deux spécifiques des muscles striés à contraction lente ou rapide, et 1 spécifique du myocarde. Les différences entre formes musculaires et cardiaques sont là très importantes puisque seule une chaîne N-terminal de plus de 30 acides aminés est commune aux 2 formes.

Les méthodes de dosage de la troponine sont basées sur des immunodosages avec marqueurs spécifiques de cette protéine, utilisant un ou deux anticorps de capture et un de révélation. Il existe sur le marché plus de dix kits différents pour la Tnlc et un pour la troponine T. Le dosage de la Tnlc n'est donc pas encore standardisé du fait de l'hétérogénéité des anticorps utilisés, avec la difficulté pour les dosages actuels de pouvoir reconnaître de la même manière les formes libres, les formes liées et les formes dégradées. De même, il n'existe pas encore de standardisation de la calibration. La présence de fibrine, d'EDTA ou d'héparine est aussi une cause d'inexactitude.

Du fait de ces imperfections (les résultats pour un même dosage pouvant s'échelonner dans un rapport de un à vingt), il est recommandé que la valeur de référence soit établie sur une population de sujets cardiologiquement sains, au 99e percentile des résultats avec une imprécision ou coefficient de variation de moins de 10 %. Chaque laboratoire doit définir ses propres valeurs de référence en fonction de sa propre population.

Le BNP et le pro-BNP

Un marqueur, le BNP, a permis de montrer qu'il existait une activité neuro-hormonale cardiaque. Ces peptides (ANP, BNP) sont libérés, essentiellement par les ventricules, en cas de surcharge en volume ou en pression. Ces molécules semblent avoir des effets bénéfiques : vasodilatation, natriurèse, inhibition des systèmes sympathique et rénine-angiotensine, s'opposant à l'effet de l'insuffisance cardiaque congestive.

Le BNP est libéré par les myocytes ventriculaires, sous forme d'un précurseur inactif (Pré-proBNP), rapidement scindé en proBNP puis en BNP actif et NT-ProBNP inactif. La demi-vie du BNP est plus courte (20 min) que celle du NT-proBNP (60 à 120 min) [1]. Le BNP agit sur des récepteurs cibles expliquant ses effets à type d'augmentation de la filtration glomérulaire et de la natriurèse, vasodilatation par inhibition des systèmes sympathiques et rénine-angiotensine, et pourrait être cytoprotecteur en cas d'ischémie myocardique [2].

Deux molécules sont dosables, le BNP et le NT-proBNP. Les résultats sont disponibles en 30 min. La plus grande stabilité du NT-proBNP explique sa plus grande utilisation actuelle. Ainsi, le NT-proBNP semble être un meilleur marqueur biologique de dépistage que le BNP.

Les valeurs normales (de l'ordre de 30 à 60 pg/ml) dépendent de la technique de dosage, du sexe et de l'âge des patients, et du degré d'insuffisance rénale, tous éléments à prendre en compte dans l'interprétation des résultats. S'y ajoutent, chez un patient donné, des variations circadiennes indépendantes de l'état hémodynamique.

Apport des biomarqueurs en cardiologie

Marqueurs du syndrome coronarien aigu

Le diagnostic d'infarctus du myocarde repose sur la présence d'un des cinq critères suivants [3] :

- élévation d'un biomarqueur (troponine à l'heure actuelle) avec une valeur supérieure au 99e percentile, associée à au moins un des signes suivants : symptômes cliniques évocateurs d'ischémie, modifications électriques (sus ou sous décalage de ST ou bloc

de branche gauche), apparition d'une onde Q à l'ECG, anomalie segmentaire ou perte d'une zone viable en imagerie ;
- mort subite avec signes évocateurs ;
- dans un contexte d'angioplastie, augmentation des biomarqueurs supérieure à 3 fois le 99e percentile ;
- en chirurgie cardiaque, l'augmentation retenue des biomarqueurs doit être supérieure à 5 fois le 99e percentile ;
- des signes anatomopathologiques.

L'élévation de la myoglobine étant très peu cardiospécifique (traumatologie, chocs, rhabdomyolyse), seule sa valeur prédictive négative est excellente et constitue son principal intérêt, permettant d'infirmer le diagnostic d'IDM en cas de résultats négatifs.

De même, le dosage de CK-MB, dépendant lui aussi de certains contextes de type musculaire (chirurgie, effort musculaire intense etc.) est ininterprétable en cas de taux anormalement élevés de CK totales reflétant cette lyse. Dans ces situations, certains ont proposé de rapporter le dosage de l'isoenzyme CK-MB au dosage de CK totale en utilisant des index relatifs.

Ces deux marqueurs ont donc été progressivement abandonnés au profit de la troponine.

La très grande sensibilité de la TnIc pour le diagnostic de l'infarctus a ainsi permis de mieux détecter la maladie et d'augmenter le nombre d'infarctus diagnostiqués de près d'un tiers dans l'étude de Ferguson [4].

La valeur de ce biomarqueur est fiable et permet de stratifier l'atteinte myocardique, de l'angor instable (responsable de dommages myocardiques sous la forme de micronécroses) à la nécrose avérée de l'infarctus. Dans le cadre de l'urgence, la Tnlc va permettre ici de préciser le diagnostic, de guider la prise en charge mais également d'évaluer le pronostic.

La TnIc est aussi un bon marqueur de l'efficacité des traitements de désobstruction, thrombolyse ou angioplastie [5]. Une augmentation du dosage de la TnIc peut être retrouvée dans d'autres situations que le syndrome coronarien aigu telle l'insuffisance cardiaque [6], les contusions myocadiques [7], les myocardites [8], l'embolie pulmonaire [9], les décompensations de BPCO [10], le sepsis [11], l'insuffisance rénale [12], les hémorragies méningées et les accidents vasculaires cérébraux [13]...

Place du BNP

Généralités

L'insuffisance cardiaque chronique et aiguë, l'âge avancé, la dysfonction rénale, les syndromes coronariens aigus, les pathologies respiratoires aiguës et chroniques avec dysfonction ventriculaire droite, l'embolie pulmonaire, les pathologies caractérisées par un débit cardiaque élevé (sepsis, cirrhose, hyperthyroïdie), la fibrillation auriculaire, les sténoses aortiques, l'obésité, l'âge avancé peuvent être accompagnés d'une augmentation des concentrations de BNP [14]. Des concentrations de BNP plus faibles sont retrouvées dans l'insuffisance cardiaque due à un rétrécissement mitral, une insuffisance mitrale aiguë, une tamponnade cardiaque, une péricardite constrictive, et en cas d'œdème pulmonaire.

Le dosage du BNP a une très bonne valeur prédictive pour le diagnostic d'insuffisance cardiaque chronique, que la dysfonction soit systolique ou diastolique, par rapport à l'examen clinique seul [15] et aux valeurs de FEVG [16]. L'insuffisance cardiaque diastolique (rétrécissement aortique, cardiomyopathie hypertrophique, cardiopathie res-

trictive), sans dysfonction systolique serait caractérisée par des valeurs de BNP plus basses (100–150 pg/ml) que l'insuffisance cardiaque systolique (> 400 pg/ml) [17]. Les valeurs de BNP ou de NT-proBNP sont prédictives et plus performantes que celles de VO_2 max pour la survenue de complications (décompensations, réhospitalisations, décès d'origine cardiaque) et ceci de façon indépendante de l'âge, de la classe NYHA, des antécédents d'IDM ou des valeurs de FEVG [18].

Dans l'insuffisance cardiaque aiguë (ICA), les valeurs de BNP sont augmentées et la sécrétion de BNP a un rôle protecteur via un effet lusitrope positif et en antagonisant la vasoconstriction périphérique et la rétention hydrosodée, induites par la vasopressine et par le système rénine-angiotensine-aldostérone [14].

BNP et diagnostic étiologique de la dyspnée

Plusieurs études ont montré que le dosage du BNP permettait de déterminer l'étiologie d'une dyspnée mieux que l'examen clinique, les antécédents ou d'autres résultats biologiques. Dans une population dyspnéique, une valeur de BNP inférieure à 100 pg/ml avait une sensibilité de 90 % et une spécificité de 76 % pour éliminer l'insuffisance cardiaque comme cause de la dyspnée [19].

Logeart et al. [20] ont montré que si des valeurs de BNP inférieure à 80 pg/ml ont une valeur prédictive négative (VPN) de moins de 90 % pour éliminer l'insuffisance cardiaque comme cause de dyspnée, des valeurs supérieures à 300 pg/ml ont une valeur prédictive positive (VPP) de 88 % pour affirmer le diagnostic d'insuffisance cardiaque. Cependant, un quart des patients qui se présentaient aux urgences pour dyspnée avaient un taux de BNP entre 80 et 300 pg/ml. Dans cette population le dosage de BNP à lui seul ne permettait pas d'orienter le diagnostic, et le recours à l'écho-Doppler mitral (présence d'un flux mitral de type restrictif) redressait le diagnostic. Pour une valeur de NT-proBNP inférieure à 300 pg/ml le diagnostic d'insuffisance cardiaque comme origine de la dyspnée pouvait être éliminé avec une VPN de 99 %, et ce quel que soit l'âge. Pour affirmer l'origine cardiaque d'une dyspnée en fonction de l'âge avec la meilleure sensibilité et la meilleure spécificité deux valeurs seuils ont été établies : > 450 pg/ml pour les moins de 50 ans et > 900 pg/ml pour les plus de 50 ans. Une troisième catégorie (patients de plus de 75 ans) est en cours d'évaluation [21].

BNP et diagnostic de l'ischémie myocardique chronique ou aiguë

Chez des patients ayant un angor d'effort stable, le dosage du NT-proBNP améliore les performances prédictives des variables cliniques et échocardiographiques et reste un facteur de risque indépendant de complications à distance. C'est dans l'insuffisance cardiaque que les valeurs de NT-proBNP ont la meilleure valeur prédictive. Leur valeur pronostique est également importante chez les patients présentant un angor stabilisé ou chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu [22,23]. Les risques de complications à distance chez des patients sans signes échocardiographiques de dysfonction ventriculaire gauche ou droite sont bien corrélés aux valeurs de NT-proBNP [24].

L'augmentation des concentrations de BNP ou NT-proBNP a une valeur pronostique forte quant à la survenue de complications après un syndrome coronarien aigu (SCA), seul ou en association avec d'autres biomarqueurs comme la troponine ou la CRP [25].

Les valeurs de BNP sont aussi augmentées en cas de dysfonction ventriculaire droite secondaire à une embolie pulmonaire [26], avec une bonne valeur pronostique. Une valeur de BNP inférieure à 50 pg/ml ou de NT-pro-BNP de moins de 500 pg/ml est un facteur de bon pronostic [27]. Le mécanisme d'élévation du BNP est lié à une sécrétion

des peptides à partir du ventricule droit. De même, les patients BPCO ou asthmatiques ont des concentrations de BNP élevées.

Place de la protéine C-réactive (CRP) comme biomarqueur du risque cardiovasculaire

La CRP a été longtemps considérée comme un marqueur de l'inflammation non spécifique, avec des valeurs bien supérieures à 10 mg/l. Récemment, il a été montré que la CRP pouvait être sécrétée par d'autres tissus, tels que les tissus athéroscléreux. Dans l'infarctus du myocarde aigu, la CRP est augmentée par sécrétion des tissus lésés [28]. De même des tissus athéromateux peuvent être responsables d'une élévation chronique de CRP entre 1 et 3 mg/l. La CRP serait donc un véritable marqueur d'inflammation vasculaire [29].

Des techniques de dosage de haute sensibilité de la CRP ont été mises au point pour le couplage de particules de latex à l'anticorps anti-CRP.

Elles ont permis l'utilisation des valeurs de hsCRP pour la prédiction du risque de survenue de maladies cardiovasculaires à distance (plusieurs mois ou années après la mesure initiale). Les concentrations sériques de hsCRP sont stables pour un même individu sur des mesures réalisées à plusieurs années d'intervalle. Cette stabilité des concentrations de hsCRP pour un même individu suggérerait qu'en l'absence d'une situation inflammatoire aiguë, qui pourrait entraîner une augmentation de la concentration de hsCRP supérieure à 10 mg/l, une seule mesure de la hsCRP est suffisante pour l'estimation du risque cardiovasculaire. Les valeurs de hsCRP supérieures à 10 mg/l doivent d'abord inciter à rechercher une pathologie inflammatoire aiguë ou chronique. En l'absence d'une telle pathologie, des travaux ont montré que des valeurs de hsCRP supérieures à 10 mg/l, voire souvent plus basses, étaient associées à un risque très élevé de développer une complication de l'athérosclérose [30]. Plusieurs études réalisées dans les populations nord-américaine et européenne ont indiqué que des concentrations élevées de hsCRP prédisaient la survenue d'un futur évènement cardiovasculaire. Chez des patients ayant des manifestations cliniques stables d'athérome, les valeurs de hsCRP sont un puissant facteur prédictif de complications cliniques de l'athérosclérose [31]. Même chez des patients sans hypercholestérolémie mais présentant des valeurs de HsPCR supérieures à 2 mg/l, un traitement par statines diminue significativement la mortalité cardiovasculaire [32].

Biomarqueurs périopératoires (en chirurgie non cardiaque)

Marqueurs de l'IDM dans un contexte chirurgical

C'est dans un contexte chirurgical que le diagnostic de l'infarctus du myocarde est le plus difficile. On retrouve le plus souvent un IDM de type 1 (IDM lié à une ischémie sur lésion coronaire telle que érosion ou rupture de plaque) ou de type 2 (IDM lié à une ischémie par augmentation de la demande et/ou baisse de l'apport en oxygène comme dans un spasme coronaire, une anémie, une hypertension ou une hypotension) [3].

La douleur est souvent absente (analgésie résiduelle, modification de l'intégration de la douleur). L'ECG est difficilement contributif (10 % seulement des infarctus du myocarde postopératoires sont marqués par une onde Q, alors que les troubles de repolarisation doivent persister au moins 48 h pour étayer le diagnostic). L'acte chirurgical entraîne une élévation parfois importante des enzymes sériques (attrition chirurgicale, rhabdomyolyse dans le contexte de la chirurgie vasculaire).

Depuis les travaux d'Adams [33], les troponines ont marqué leur grande supériorité sur les CKMB en période périopératoire par leur sensibilité supérieure et leur parfaite cardiospécificité.

La normalité, définie selon la règle du 99e percentile, permet de comparer les différents kits de dosage et les valeurs seuils définies pour chaque laboratoire. Le fait de retenir une valeur seuil (1,5 µg/l, longtemps retenu pour l'IDM postopératoire), n'est plus d'actualité si on considère qu'il existe un continuum entre le simple angor et l'infarctus, passant par la nécrose rudimentaire. De ce fait, ce changement de définition modifie la notion de prévalence de 4,3 % des patients présentant un IDM selon l'ancienne définition, à une prévalence de 30 % en postopératoire de chirurgie pour fracture de hanche [34], et même de 42,8 % de dommages myocardiques dans une population de chirurgie vasculaire [35].

C'est dans ce contexte chirurgical que la TnIc a largement contribué au concept de dommage myocardique : en période postopératoire, les nécroses myocardiques sont le plus souvent non pas transmurales mais rudimentaires ou sous-endocardiques. Cette particularité rend d'ailleurs compte de la plus grande difficulté d'interprétation de l'ECG. Des auteurs anglo-saxons ont parlé alors de « myocardial damage » [36]. Ce dommage myocardique n'est pas consécutif à une thrombose coronaire, mais plutôt à des phénomènes ischémiques d'origine hémodynamique (dans une acceptation large du terme), avec principalement un rôle de diminution de la pression de perfusion coronaire et/ou d'augmentation de la contrainte systolique du ventricule gauche (accès hypertensif, tachycardie) et/ou de baisse du transport de l'oxygène (hypovolémie, anémie aiguë). Les lésions de nécrose sont ainsi moins profonde, mais de plus grande étendue, non systématisées à des segments de parenchyme myocardique. Ces lésions non transmurales ont le même pronostic à court et long terme que les infarctus transmuraux, ce qui rend évidemment primordial leur diagnostic. La pondération de la masse infarcie est estimée approximativement par la mesure de l'aire sous la courbe (cinétique de la TnIc en fonction du temps).

De nombreux facteurs peuvent faire le lit des complications cardiaques : augmentation du risque thrombogène avec en particulier un état d'hyperagrégabilité, augmentation de l'activité adrénergique en rapport notamment avec la douleur postopératoire, mais on peut citer également tous les facteurs qui contribuent à modifier la balance énergétique du myocarde tels qu'une anémie, une instabilité hémodynamique et/ou une tachycardie. La TnIc est sans doute le marqueur qui va permettre de mieux comprendre la physiopathogénie de l'infarctus et du dommage myocardique postopératoire. On peut observer des profils cinétiques des taux de TnIc très différents :

- infarctus avec élévation de la TnIc au-dessus d'une valeur seuil (> 1,5 ng/ml), de survenue immédiate (24 à 48 h) ;
- infarctus avec élévation de la TnIc au-dessus d'une valeur seuil, de survenue retardée (≥ 4 j), mais qui apparaît après une élévation intermédiaire de la TnIc ;
- élévation intermédiaire du marqueur qui reste toujours en dessous du seuil pathognomonique d'infarctus : on parle alors de dommage myocardique.

Ces différents profils n'ont pas qu'un intérêt descriptif puisqu'ils semblent étroitement corrélés à la mortalité des patients [37]. Une analyse rétrospective de 1152 patients opérés consécutivement de chirurgie aortique sous-rénale, monitorés systématiquement par le dosage de la TnIc de la période de réveil jusqu'au 3e jour postopératoire, a montré une mortalité hospitalière significativement augmentée par rapport aux patients indemnes d'élévation de la TnIc (taux de mortalité à 3 %), chez les patients

ayant présenté un dommage myocardique postopératoire (7 %), mais surtout chez les patients avec infarctus postopératoire, qu'il soit immédiat (25 %) ou différé (201 %).

L'intérêt du dosage de la troponine en chirurgie non cardiaque a été noté pour tous les types de chirurgie [38], mais plus particulièrement pour la chirurgie vasculaire [39] [34] et la chirurgie de la fracture de hanche [35].

Biomarqueurs dans l'identification du risque cardiaque en préopératoire

BNP

Il a été montré que le BNP et le NT-proBNP ont une valeur pronostique dans le syndrome coronarien aigu. Il semble qu'ils soient des facteurs prédictifs de complications à court ou moyen terme et de mortalité à 1 an [40].

De tels résultats ont conduit certains auteurs à évaluer l'intérêt d'un biomarqueur tel que le proBNP durant la période périopératoire.

Dans un premier temps, il a été montré qu'une élévation postopératoire du BNP après une chirurgie cardiaque était associée à une augmentation de la durée de séjour intrahospitalier [41] De la même façon, toujours en chirurgie cardiaque, l'augmentation du BNP durant la période préopératoire semble être prédictive de complications post-opératoires et de mortalité à un an [42].

Deux études récentes ont montré que l'élévation du BNP au-delà de 82 pg/ml était un facteur indépendant d'insuffisance cardiaque postopératoire, de séjour prolongé en réanimation et de ventilation de plus de 48 h après remplacement valvulaire aortique [43], et que l'élévation de la TnIc au-delà de 14 ng/ml à j1 était corrélée à des taux plus élevés de NT-proBNP après pontages coronaires [44]. Ces taux de NT-proBNP étaient significativement plus élevés chez les patients restant plus de 4 j en réanimation.

Ainsi, l'intérêt du BNP comme marqueur biologique après chirurgie cardiaque s'est étendu à la chirurgie non cardiaque.

Un dosage préopératoire de BNP ou de NT-proBNP est prédictif de façon fiable du risque de survenue de complications cardiovasculaires après chirurgie générale [45] ou vasculaire [46].

Ces résultats issus de travaux rétrospectifs ont été confirmés par deux études prospectives récentes réalisées en chirurgie vasculaire et abdomino-pelvienne lourde, montrant qu'un dosage préopératoire isolé de BNP permettait de prédire de façon forte et indépendante le risque de survenue de complications cardiaques graves et/ou de mortalité postopératoire [47,48,49]. Dans cette dernière étude, la valeur diagnostique du BNP, établie à partir de courbes ROC, s'avérait supérieure à celle du score de Lee pour la prédiction du risque cardiaque postopératoire immédiat. De même, un dosage préopératoire unique de NT-proBNP permet de prédire de façon forte et indépendante la mortalité tardive à 6 mois (odd ratio 4,0 [IC95 % : 1,8–8,9)] et la survenue d'un évènement cardiaque grave postopératoire (odd ratio 10,9 [IC95 % : 4,1–27,9)] après chirurgie artérielle lourde, avec une précision supérieure à celles du score de Lee et de l'échocardiographie de stress préopératoire [49]. L'étude de Dernellis et al. [50], réalisée sur une cohorte de 1500 patients devant bénéficier d'une chirurgie non cardiaque, quelle soit majeure ou non, suggère également que l'élévation préopératoire du BNP est un facteur indépendant prédictif du risque de survenue d'évènements cardiaques postopératoires.

Un dosage postopératoire unique de NT-proBNP est également associé de façon forte et indépendante à la mortalité hospitalière et au pronostic cardiaque à long terme (24 à 30 mois) après une intervention de chirurgie vasculaire [51].

En dépit de l'aspect parfois subjectif, complexe ou même décevant de l'application individuelle des scores cliniques et malgré le caractère simple, économique, objectif et facilement disponible au lit du malade des dosages sanguins de BNP et/ou de NT-proBNP, plusieurs étapes indispensables doivent encore être validées par des études méthodologiquement irréprochables avant de pouvoir recommander largement l'utilisation systématique du BNP et/ou du NT-proBNP dans la pratique clinique quotidienne.
Il n'est pas licite en 2009 de recommander chez le patient coronarien qui doit être opéré d'une intervention de chirurgie générale l'utilisation systématique des dosages sanguins pré ou postopératoires de BNP et/ou de NT-proBNP pour l'évaluation et la quantification du risque cardiaque périopératoire.

La CRP

En se référant aux données issues de la cardiologie médicale, le dosage de CRP pourrait être utilisé dans la stratification du risque cardiaque chez les patients coronariens devant bénéficier d'une chirurgie non cardiaque. La seule étude disponible en chirurgie vasculaire utilise comme marqueur l'hsCRP et semble montrer un doublement des complications cardiovasculaires dans l'année qui suit l'intervention si le dosage préopératoire d'hsCRP est supérieur à 5 mg/l [52].
Il n'est donc pas licite, devant la pauvreté de la littérature actuelle, d'utiliser les dosages de CRP dans le cadre de la quantification du risque périopératoire.

Hémoglobine

Le taux d'hémoglobine est un déterminant essentiel des apports myocardiques en oxygène et de la balance énergétique du myocarde. La tolérance cardiaque d'un patient à l'anémie dépend principalement de sa capacité à augmenter son débit sanguin coronaire, l'extraction tissulaire périphérique de l'oxygène au niveau myocardique étant d'emblée quasi maximale dans les conditions physiologiques de repos. Il a été montré de longue date chez l'animal qu'en l'absence de toute pathologie cardiaque préexistante, la vasodilatation coronaire devenait maximale lorsque le taux d'hémoglobine descendait à des valeurs aussi basses que 3 à 5 g/dl. En dessous, une ischémie myocardique apparaît, conduisant à la défaillance cardiaque [53].
Si la valeur minimale d'hémoglobine tolérable par le patient coronarien n'est pas connue précisément, plusieurs travaux réalisés chez l'animal ont clairement affirmé une augmentation significative de la valeur critique d'hémoglobine sitôt qu'une sténose expérimentale était appliquée sur un vaisseau coronaire. En outre, la tolérance à l'anémie du patient coronarien dépend également du niveau de la demande métabolique du myocarde. Ainsi, un taux d'hémoglobine plus élevé sera nécessaire durant la période postopératoire immédiate pour faire face à l'augmentation des besoins métaboliques alors qu'une anémie plus importante peut être bien tolérée pendant le temps que dure l'anesthésie. Dans une population de malades à risque cardiaque adressés pour une intervention de chirurgie artérielle, un taux d'hématocrite inférieur à 28 % (correspondant à un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl) en postopératoire immédiat s'accompagnait d'une incidence accrue d'épisodes d'ischémie myocardique et de complications cardiaques [54]. À taux d'hémoglobine préopératoire comparable, l'anémie est responsable d'une surmortalité postopératoire significative lorsqu'elle survient chez des patients présentant une affection cardiovasculaire. Dans ce travail ayant analysé près de 2000 dossiers de patients adressés pour une intervention de chirurgie générale et refusant la transfusion sanguine pour des motifs religieux, un taux d'hémoglobine préopératoire aussi bas que 7 g/dl ne majorait pas la mortalité postopératoire chez les patients indemnes d'affection cardiovasculaire tandis que l'augmentation du risque

de décès postopératoire était exponentielle chez les autres dès que le taux d'hémoglobine descendait en dessous de 10 g/dl [55]. Ces données ont été confirmées par Poldermans en 2008 [56].
Au vue des données de la littérature, il semble licite de recommander chez le patient coronarien qui doit être opéré d'une intervention de chirurgie générale à risque hémorragique : 1) la mesure du taux d'hémoglobine préopératoire et sa surveillance régulière au cours de la période périopératoire ; 2) l'application d'un seuil transfusionnel postopératoire élevé, aux alentours de 10 g/dl, et ce d'autant plus qu'un taux d'hémoglobine élevé pourrait faciliter la réhabilitation postopératoire.

Implication pronostique à court et long terme de l'élévation de la troponine en postopératoire

À moyen terme, l'ischémie myocardique entraîne une altération de la fonction ventriculaire gauche, favorise les troubles du rythme ventriculaire (extrasystoles, tachycardie voire fibrillation ventriculaire).
Landesberg et al. [36], en 2003 montraient, en chirurgie vasculaire, l'existence d'une relation dose-dépendante entre le pic de troponine I postopératoire et la mortalité à 6 mois. Par ailleurs, il s'agit d'une complication grave puisque la mortalité à deux ans des patients ayant présenté une ischémie myocardique périopératoire avoisine 50 %. Les résultats de cette étude ont montré qu'une augmentation de troponine Ic après chirurgie vasculaire chez 24 % des malades était un facteur indépendant de décès à 3 ans.
En période postopératoire immédiate de chirurgie vasculaire majeure, Andrews et al. [57] ont mis en évidence une corrélation entre l'élévation de troponine et la survenue de complications cardiaques hospitalières (IDM, angor instable, FA, insuffisance cardiaque).
La chirurgie vasculaire est à très haut risque ischémique aussi bien à court qu'à long terme. Ces données sont confirmées par Kim et al. [34] qui rapportent une augmentation par un facteur 6 du risque de mortalité à 6 mois chez les patients ayant une TnIc supérieure à 1,5 ng/ml dans les 3 premiers jours postopératoires. La prévalence importante de complications cardiaques en chirurgie impose, notamment chez les patients à risque, une surveillance particulière afin de détecter une ischémie myocardique le plus souvent asymptomatique, ou d'autres complications cardiaques qui tendent à être sous-estimées. Par conséquent, un dosage systématique de la troponine et une surveillance ECG paraissent pertinents chez les sujets à risque.
Cette augmentation postopératoire de la troponine signe une diminution du capital myocardique, facteur de surmortalité à long terme, d'où la justification de traitements péri opératoires ayant un effet sur la réduction de la destruction myocardique. Elle peut signer aussi la présence d'une coronaropathie préexistante, connue ou non. Elle impose alors une adaptation du traitement chronique de cette coronaropathie non connue ou insuffisamment traitée
Dans d'autres situations, une élévation de troponine est possible, signant une souffrance myocardique sans qu'il s'agisse nécessairement d'une nécrose : embolie pulmonaire, myocardite, insuffisance cardiaque chronique, insuffisance rénale terminale, contusion myocardique, sepsis, AVC ischémique ou hémorragique...

Conclusion

Le contrôle des valeurs postopératoires de troponine et certainement de BNP est maintenant incontournable en chirurgie non cardiaque au moins chez les patients à risque

avec un intérêt diagnostique et surtout une influence sur la mise en place des traitements immédiats et au long cours de la maladie coronaire ainsi diagnostiquée. Cette attitude proactive impactera l'espérance de vie du patient à moyen et long terme. L'évaluation préopératoire du risque cardiaque pourrait s'appuyer prochainement sur une approche multimarqueurs en particulier autour du proBNP et de la CRP mais l'insuffisance de données scientifiques méthodologiquement irréprochables à l'heure actuelle ne justifie en rien de les faire figurer dans un score de risque, d'autant plus qu'une pratique large de ces dosages préopératoires aurait une incidence économique forte.

Références

1 Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart 2006 ; 92 : 843-9.
2 De Lemos JA, Morrow DA. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes : ready for clinical application. Circulation 2002 ; 106 : 2868-70.
3 Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007 ; 116 : 2634-53.
4 Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, et al. Myocardial infarction redefined : the new ACC.ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. Heart 2002 ; 88 : 343-7.
5 Tanasijevic M, Cannon CP, Wybenga DR, et al. Myoglobin, CK-MB and cardiac troponin I to assess reperfusion after Thrombolysis for Acute Myocardial Infarction. Results from IMI 10A. Am Heart J 1997 ; 134 : 622-30.
6 Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome inacute heart failure. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2117-26.
7 Jackson L, Stewart A. Best evidence topic report. Use of troponin for the diagnosis of myocardial contusion after blunt chest trauma. Emerg Med J 2005 ; 22 : 193-51.
8 Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. Circulation 1997 ; 95 : 163-8.
9 Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, et al. Independent prognostic value of cardiac troponine T in patients with confirmed pulmonary embolism. Circulation 2000 ; 102 : 211-7.
10 Baillard C, Boussarsar M, Fosse JP, et al. Cardiac troponin I in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Intensive Care Med 2003 ; 29 : 584-9.
11 Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, et al. Elevated cardiac troponine measurements in critically ill patients. Arch Intern Med 2006 ; 166 : 2446-54.
12 Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. Circulation 2002 ; 106 : 2941-535.
13 Tsai SH, Chu SJ, Hsu CW, et al. Use and interpretation of cardiac troponins in the ED. Am J Emerg Med 2008 ; 26 : 331-41.
14 Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. J Am Coll Cardiol 2007 ; 50 : 2357-2368.
15 Mueller C, Breidthardt T, Laule-Kilian K, et al. The integration of BNP and NT-proBNP into clinical medicine. Swiss Med Wkly 2007 ; 137 : 4-12.
16 Steg PG, Jouhin L, McCord J, et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. Chest 2005 ; 128 : 21-9.
17 Wei T, Zeng C, Chen L, et al. Systolic and diastolic heart failure are associated with different plasma levels of B-type natriuretic peptide. Int J Clin Pract 2005 ; 59 : 891-4.
18 De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet 2003 ; 362 : 316-22.
19 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.
20 Logeart D, Saudubray C, Beyne P, et al. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. J Am Coll Cardiol 2002 ; 40 : 1794-800.
21 Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol 2005 ; 95 : 948-54.
22 Kragelund C, Gronning B, Kober L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. N Engl J Med 2005 ; 352 : 666-75.
23 De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001 ; 345 : 1014-21.

24 Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, et al. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. JAMA 2007 ; 297 : 169-76.
25 Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes : simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. Circulation 2002 ; 105 : 1760-3.
26 Logeart D, Lescuyer L, Thabut G, et al. Biomarker-based strategy for screening right ventricular dysfunction in patients with non-invasive pulmonary embolism. Intensive Care Med 2007 ; 33 : 286-92.
27 Kucher N, Printzen G, Goldhaber SZ. Prognostic role of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism. Circulation 2003 ; 107 : 2545-7.
28 Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. Am J Pathol 2001 ; 158 : 1039-51.
29 Koenig W, Pepys MB. C-reactive protein risk prediction : low specificity, high sensitivity. Ann Intern Med 2002 ; 136 : 550-2.
30 Ridker PM, Cook N. Clinicl usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingam Risk Scores. Circulation 2004 ; 109 : 1955-9.
31 Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. Circulation 2007 ; 115 : 1528-36.
32 Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008 ; 20 ; 359 : 1145-9.
33 Adams J, Sicard A, Allen T, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponine I. N Engl J Med 1994 ; 330 : 670-4.
34 Fisher AA, Southcott EN, Goh SL, et al. Elevated serum cardiac troponin I in older patients with hip fracture : incidence and prognostic significance. Arch Orthop Trauma Surg 2008 ; 128 : 1073-9.
35 Kim LJ, Martinez EA, Faraday N, et al. Cardiac troponin I predicts short-term mortality in vascular surgery patients. Circulation 2002 ; 106 : 2366-71.
36 Landesberg G, Shatz V, Akopnik I, et al. Association of cardiac troponin, CK-MB, and postoperative myocardial ischemia with long-term survival after major vascular surgery. J Am Coll Cardiol 2003 ; 42 : 1547-54.
37 Le Manach Y, Perel A, Coriat P, et al. Early and delayed myocardial infarction after abdominal aortic surgery. Anesthesiology 2005 ; 102 : 885-91.
38 Ausset S, Auroy Y, Lambert E, et al. Cardiac troponin I release after hip surgery correlates with poor long-term cardiac outcome. Eur J Anaesthesiol 2008 ; 25 : 158-64.
39 Godet G, Dumerat M, Baillard C, et al. Cardiac troponin I is reliable with immediate but not medium-term cardiac complications after abdominal aortic repair. Acta Anaesthesiol Scand 2000 ; 44 : 592-7.
40 Graboswki M, Filipiak KJ, Karpinski G, et al. Prognostic value of B-type natriuretic peptide levels on admission in patients with acute ST elevation myocardial infarction. Acta Cardiol 2005 ; 60 : 537-42.
41 Provencher S, et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponine I concentrations after adult cardiac surgery : association with postoperative cardiac dysfunction and 1-yeart mortality. Crit Care Med 2006 ; 151 : 995-1000.
42 Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. J Am Coll Cardiolo 2004 ; 43 : 1873-9.
43 Nozohoor S, Nilsson J, Lührs C, et al. B-type natriuretic peptide as a predictor of postoperative heart failure after aortic valve replacement. J Cardiothorac Vasc Anesth 2009 ; 23 : 161-5. Epub 2009 Jan 23
44 Crescenzi G, Landoni G, Bignami E, et al. N-terminal B-natriuretic Peptide after coronary artery bypass graft surgery. J Cardiothoracic Vasc Anesth 2009 ; 23 : 147-50. Epub 2008 Dec 21.
45 Yeh HM, Lau HP, Lin JM et al. Preoperative plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker of cardiac risk in patients undergoing elective non-cardiac surgery. Br J Surg 2005 ; 92 : 1041-5.
46 Berry C, Kingsmore D, Gibson S et al. Predictive value of plasma brain natriuretic peptide for cardiac outcome after vascular surgery. Heart 2006 ; 92 : 401-2.
47 Gibson SC, Payne CJ, Byme DS, et al. B-type natriuretic peptide predicts cardiac morbidity and mortality after major surgery. Br J Surg 2007 ; 94 : 903-9.
48 Cuthbertson BH, Amiri AR, Croal BL, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting perioperative cardiac events in patients undergoing major non-cardiac surgery. Br J Anaesth 2007 ; 99 : 170-6.
49 Ferringa HH, Schouten O, Dunkelgrun M, et al. Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as long-term prognostic marker after major vascular surgery. Heart 2009 ; 93 : 226-31.
50 Dernellis J and M. Panaretou. Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery : brain natriuretic peptide in 1590 patients. Heart 2006 ; 92 : 1645-50.

51 Mahla E, Baumann A, Rehak P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients identifies patients at high risk for adverse cardiac ooutcome after vascular surgery. Anesthesiology 2007 ; 106 : 188-95.
52 Owens CD, Ridker PM, Belkin M et al. Elevated C-reactive protein levels are associated with postoperative events in patients undergoing lower extremity vein bypass surgery. J Vasc Surg 2007 ; 45 : 2-9.
53 Rakusan K, Cicutti N, Kolar F. Effect of anemia on cardiac function, microvascular structure, and capillary hematocrit in rat hearts. Am J Physiol 2001 ; 280 : H1407-14.
54 Nelson AH, Feisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. Crit Care Med 1993 ; 21 : 860-6.
55 Carlson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anemia and cardiovascular disea on surgical mortality and morbidity. Lancet. 1996 19 ; 348 : 1055-60.
56 Dunkelgrun M, Hoeks SE, Welten GM, et al. Anemia as an independent predictor of perioperative and long-term cardiovascular outcome in patients scheduled for elective vascular surgery. Am J Cardiol 2008 ; 101 : 1196-200. Epub 2008 Feb 7.
57 Andrews N, Jenkins J, Andrew G. Using cardiac troponin-I levels to detect myocardial ischaemia in patients undergoing vascular surgery. Cardiovasc Surg 2001 ; 9 : 254-65.