



**HAL**  
open science

**Importance du délais de prélèvement et de la cinétique préopératoires du “ Brain Natriuretic Peptide ” (BNP) pour prédire la survenue de complications cardiovasculaires postopératoires précoces en chirurgie non cardiaque**

Laurie Rozand

► **To cite this version:**

Laurie Rozand. Importance du délais de prélèvement et de la cinétique préopératoires du “ Brain Natriuretic Peptide ” (BNP) pour prédire la survenue de complications cardiovasculaires postopératoires précoces en chirurgie non cardiaque. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01367173

**HAL Id: dumas-01367173**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01367173>**

Submitted on 15 Sep 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE  
Année 2015-2016

## THÈSE DE MÉDECINE

Importance du délai de prélèvement et de la cinétique préopératoires du  
« *Brain Natriuretic Peptide* » BNP  
pour prédire la survenue de complications cardiovasculaires postopératoires  
précoces en chirurgie non cardiaque

Laurie Rozand

-

Interne des Hôpitaux

-

21 Avril 2016

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE



UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE  
Année 2015-2016

## THÈSE DE MÉDECINE

Importance du délai de prélèvement et de la cinétique préopératoires du  
« *Brain Natriuretic Peptide* » BNP pour prédire la survenue de complications  
cardiovasculaires postopératoires précoces en chirurgie non cardiaque

Présentée publiquement et soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE NICE

Le jeudi 21 Avril 2016

Par Laurie Rozand

Née le 14 Septembre 1986 à Nice

Pour obtenir le grade de docteur en Médecine

D.E.S Anesthésie-Réanimation

### Membres du Jury de la Thèse

Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES-AIME  
Monsieur le Professeur Gilles BERNARDIN  
Monsieur le Docteur Richard CHEMLA  
Monsieur le Professeur Michel CARLES

Président du jury  
Assesseur  
Assesseur  
Directeur de thèse

UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
FACULTÉ DE MÉDECINE

---

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

M. BAQUÉ Patrick

**Vice-Doyen**

M. BOILEAU Pascal

**Assesseurs**

M. ESNAULT Vincent  
M. CARLES Michel  
Mme BREUIL Véronique  
M. MARTY Pierre

**Conservateur de la bibliothèque**

Mme DE LEMOS Annelise

**Directrice administrative des services**

Mme CALLEA Isabelle

**Doyens Honoraires**

M. AYRAUD Noël  
M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

**Professeurs Honoraires**

M. BALAS Daniel  
M. BATT Michel  
M. BLAIVE Bruno  
M. BOQUET Patrice  
M. BOURGEON André  
M. BOUTTÉ Patrick  
M. BRUNETON Jean-Noël  
Mme BUSSIERE Françoise  
M. CAMOUS Jean-Pierre  
M. CHATEL Marcel  
M. COUSSEMENT Alain  
M. DARCOURT Guy  
M. DELLAMONICA Pierre  
M. DELMONT Jean  
M. DEMARD François  
M. DOLISI Claude  
M. FRANCO Alain  
M. FREYCHET Pierre  
M. GÉRARD Jean-Pierre  
M. GILLET Jean-Yves  
M. GRELLIER Patrick  
M. HARTER Michel  
M. INGLESAKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel  
M. LAMBERT Jean-Claude  
M. LAZDUNSKI Michel  
M. LEFEBVRE Jean-Claude  
M. LE BAS Pierre  
M. LE FICHOUX Yves  
Mme LEBRETON Elisabeth  
M. LOUBIERE Robert  
M. MARIANI Roger  
M. MASSEYEFF René  
M. MATTEI Mathieu  
M. MOUIEL Jean  
Mme MYQUEL Martine  
M. OLLIER Amédée  
M. ORTONNE Jean-Paul  
M. SAUTRON Jean Baptiste  
M. SCHNEIDER Maurice  
M. SERRES Jean-Jacques  
M. TOUBOL Jacques  
M. TRAN Dinh Khiem  
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel  
M. ZIEGLER Gérard

**M.C.A Honoraires**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U Honoraires**

M. ARNOLD Jacques  
M. BASTERIS Bernard  
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
Mme DONZEAU Michèle  
M. EMILIOZZI Roméo  
M. FRANKEN Philippe  
M. GASTAUD Marcel

M.GIRARD-PIPAU Fernand  
M. GIUDICELLI Jean  
M. MAGNÉ Jacques  
Mme MEMRAN Nadine  
M. MENGUAL Raymond  
M. POIRÉE Jean-Claude  
Mme ROURE Marie-Claire

#### PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

#### PROFESSEURS PREMIÈRE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Economie de la santé et prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

#### PROFESSEURS DEUXIÈME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale

## PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais  
Mme ROSE Patricia Anglais

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)  
M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)  
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)  
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)  
M. DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)  
M. FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)  
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)  
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)  
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)  
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)  
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)  
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)  
Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)  
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)  
M. PHILIP Patrick Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)  
M. ROUX Christian Rhumatologie (50.01)  
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)  
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

## PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. COYNE John Anatomie et Cytologie (42.03)  
M. GARDON Gilles Médecine Générale  
Mme PACZESNY Sophie Hématologie (47.01)  
Mme POURRAT Isabelle Médecine Générale

## MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M. BALDIN Jean-Luc Médecine Générale  
M. DARMON David Médecine Générale  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale  
M. PAPA Michel Médecine Générale

## PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne  
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie  
M. CHEVALLIER Daniel Urologie  
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella Médecine Physique et Réadaptation  
M. JAMBOU Patrick Coordination prélèvements d'organes  
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

## REMERCIEMENTS

### À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur Le Professeur Marc RAUCOULES-AIMÉ

Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en présidant cette thèse. Que cette thèse soit l'occasion de vous exprimer ma reconnaissance, ainsi que mon profond respect.

### AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur Le Professeur Gilles BERNARDIN

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et je vous prie de trouver ici le témoignage de ma profonde et respectueuse reconnaissance. Travailler avec vous dans votre service fut réellement épanouissant du point de vu professionnel et humain. La réanimation médicale est un petit écrin de bien-être au sein du CHU.

Monsieur Le Docteur Richard CHEMLA

Merci Richard pour ton accueil au sein du service de neurochirurgie. Grâce à toi mes premiers pas se sont faits sans encombre, sans peur, sans pression. Ton compagnonnage bienveillant m'a permis de pouvoir progressivement voler de mes propres ailes. Tu es non seulement un brillant neuroanesthésiste-réanimateur mais également une personne aux connaissances innombrables sur de nombreux autres domaines ce qui fait la richesse de ta personnalité. Tu m'as beaucoup appris et j'espère pouvoir en apprendre encore d'avantage à tes côtés.

### À MON DIRECTEUR DE THÈSE

Monsieur Le Professeur Michel CARLES

Merci de m'avoir accompagnée dans ce projet, de m'avoir fait confiance pour le mener à bout et de m'avoir consacré de ton temps aux moments où j'en avais besoin. Merci également pour ton investissement dans notre cursus d'internes et de toute l'énergie que tu déploies pour rendre notre internat le plus cohérent et formateur possible.

### AUX ANESTHÉSISTES-RÉANIMATEURS

À l'équipe de neurochirurgie : Gilles, tu m'as supportée lors de mon premier semestre, ma première pose de voie centrale ce fut avec toi, je m'en souviens encore. Après toutes ces années, me voilà revenue « aux sources » et ce grâce à toi. Merci pour tout ce que tu m'as enseigné, pour ta patience et ta bonne humeur. C'est un réel plaisir de faire désormais partie de votre équipe. Zaz, tu es une personne apaisante, agréable et une anesthésiste hors pair. Manu, à nos débuts en neurochirurgie et que la suite soit encore meilleure, Babou et Anne-Cécile je ne regrette que trop de ne pas avoir pu croiser plus longtemps votre chemin. Merci à vous tous de m'avoir aidée dans ce travail de thèse en incluant des patients et en m'aménageant du temps pour travailler. Merci à tous les infirmiers et AS du bloc pour votre accueil dans cette petite famille : Pascale, Séverine, Franck L., Alex, Nagia, Fanny, Nabil, Fabienne, Sisi, Sandra, Lolotte, Sibel, Sylvain, Nono, Alicia, Aurélie. Merci également aux IDE et AS des services et de la réanimation : Valérie, Fabien, Manon, Nathalie, Sandrine, Miriam, Fabienne, Annie, Jess, Elodie, Cédric, Vanessa (les 2 !), Emilie,



Clarysse, Camille, Sophie, Pascale, Nour, Etienne, Jérôme, Dany, Laurette, Fred, Homard et tous ceux que j'ai oublié !

Aux équipes de l'Archet: Annick, Michelle, Anna-Lisa, Isabelle merci pour votre gentillesse et votre enseignement en maternité. Philippe, Olivier, Mona, Jean-Paul, Sophie merci de m'avoir accompagnée et formée lors de mon premier semestre en anesthésie. Daisy, Bernard, Pierre-Éric, merci pour votre gentillesse. J'ai tellement aimé la cave que j'ai signé pour deux semestres.

À la Réa Med, Jean et Hervé que j'admire, Denis notre maître-chien, et toute l'équipe IDE : Bianca mon amie, Yann, Najete, Marianne, Séverine, Michelle...

À la Réa polyvalente : Carole, Corinne, Seb, Florian, Audrey, Hervé, JC, merci pour votre formation et votre rigueur.

À l'équipe du bloc de Saint-Roch : Philippe, Patrick, Louis-Jean, Sabrina, Rose-Marie et Caroline.

Aux IADE, IBODE et AS : Magalie, Mumu, Franck R., Seb, Sandrine, Joëlle, Béné, Olivier, Richard, Cédric, Aurélie, Sophie (x2), Laurence, Annie, Sigrid, Domi, Christophe (x2), Florie, Greg, Claude, Isa, Gaby, Laurence, Rose, Chantale et à tous les autres, merci pour votre motivation, vos compétences et votre bonne humeur.

À mes co-internes : Mathilde, Abdel, Romain R., Rémi, Mimi, Roberto, Mom, Jordan, Alain, Maxime, Xavier et Fanny (quel agréable semestre j'ai passé à vos côtés !), Katarina (dur semestre mais on s'est serré les coudes ma belle), Carlo et Éric mes petits soleils qui illuminent mes journées (gardez votre bonne mentalité, vous êtes au top professionnellement et humainement, quelle belle rencontre de fin d'internat !) Émilie et Amélie (pour m'avoir formée), Carine, Mélissa, Romain L., Vincent (x3 !), Romain C., et à tous les autres, tant de bons moments et d'émotions partagées dans ce qui est plus qu'un métier...

### **À MES AMIS**

Mes amis de promo, mes chéris cela fait 11 ans que l'on s'aime et ce n'est pas près de s'arrêter. Merci à la « Médecine » de nous avoir réunis et d'avoir renforcé notre amitié au fil des années : Charlotte je t'aime plus que tout ma Chachatte, tu es la marraine de ma fille ce qui montre à quel point je tiens à notre amitié. Lionel notre petit boulet adoré, touchant et attachant, je t'adore, tu es mon frère de cœur. Guitoune, à tous nos fous rires et nos folies. Ced mon sous-colleur à jamais, mon petit bourru au grand cœur. Manou quel chemin parcouru de nos débuts en P1 à aujourd'hui mamans comblées. Mais aussi Roman Week-end mon ami de la patate belge « fou d'Allosien », Sibel, Alex, Romain, Cirrrrryl, Oliv, Marine, Delph (Montréal à jamais dans nos cœurs), Max, Yo, Raph, Beethov, Fred, Xoux, Sophie, Marie.

À Claire, tu es une amie et tu comptes énormément pour moi. On a traversé beaucoup d'étapes importantes heureuses ou difficiles de nos vies pendant ces années d'internat. On a partagé nos doutes, nos joies, nos peines. Je suis heureuse que la vie te sourie et je te souhaite tout le bonheur que tu mérites. Je t'aime fort.

À Alison ma toutoune adorée, une amitié qui a commencé sur les bancs du collège. Merci de toujours être là pour moi. On ne se perdra jamais.

À ma Steph plus de 25 ans d'amitié. Ta fidélité, ta profonde gentillesse et tes valeurs font de toi une personne exceptionnelle.

### **À MA FAMILLE**

À ma Maman, mon soutien, mon exemple, ma force. Tu m'as permis de me construire telle que je suis aujourd'hui et je te dois beaucoup. Tu as toujours été là pour m'épauler, me conseiller, me faire rire, me soutenir. Grâce à toi j'ai grandi dans l'amour, la gaité, la folie, les rires tout en acquérant des valeurs, des principes de vies et le sens du travail et des responsabilités. Je t'aime.

Papa, je sais que quoi qu'il arrive tu seras toujours là pour moi. Grâce à toi j'ai hérité du grain de folie des « Rozand ». Tu m'as appris qu'il fallait savoir se construire des rêves et tout faire pour les réaliser, avoir des objectifs et des projets pour toujours avancer. Je t'aime fort.

À Mimi et Maryse Fantino, mes grands-parents adorés, merci pour tout ce que vous nous avez transmis, merci d'avoir construit un bel avenir à vos filles et ainsi à vos petites filles. Vous êtes nos racines, nos piliers. Je sais que vous devez être fiers de moi. J'aurais tellement aimé vous avoir encore à mes côtés et particulièrement aujourd'hui.

À Fanny ma cousine, je t'aime comme ma sœur. Encore merci pour tes talents de traductrice !

À mes frères Éric et Yannick. À nos souvenirs, de ma première cassette de Michael Jackson, nos parties de puzzles, de Tetris (petite ou grande fusée ?) et tant d'autres moments partagés jusqu'à aujourd'hui.

À ma Tantine folle, gandaoula fantinesque.

À Danou, merci d'avoir toujours été là pour maman et moi.

### **À MA DEUXIÈME FAMILLE**

Mes beaux-parents Martine et Jeff, Babbo et Mamie, Bonne-maman, Anna et Pierre, Diane et Bertrand, Mathieu et Christelle, Talou et François. Merci de m'avoir si chaleureusement accueillie dans votre tribu.

### **À FRANCK CARESSA ET SES ÉLÈVES**

Merci de m'avoir accueillie dans cette école de danse. Vous me permettez d'échapper à ce monde médical et ça fait beaucoup de bien. Vous m'apportez rires, émotions, défoulement et tant d'autres choses. Vous êtes plus qu'une école, vous êtes une famille et c'est pour ça que je vous reste fidèle.

### **À JOSEPH**

Je suis condamnée à vie... Encore merci pour ton soutien et ta patience. Je t'aime.

### **À MARILOU**

Ma raison de vivre, mon amour. Tu rends chaque jour de ma vie merveilleux, tu éclaires mon avenir et illumines mon quotidien.

# SOMMAIRE

1 . Thèse-article en français.....	page 11
2. Thèse-article en anglais.....	page 19
3. Données préliminaires.....	Page 26
3.1. Complications cardiovasculaires postopératoires	
3.2. Évaluation préopératoire du risque cardiovasculaire	
3.3. Le peptide cérébral natriurétique BNP	
3.4. Justification de l'étude	
4. Annexes.....	Page 33

## 1. Thèse-article en français

Importance du délai de prélèvement et de la cinétique préopératoires du « *Brain Natriuretic Peptide* » (BNP) pour prédire la survenue de complications cardiovasculaires postopératoires précoces en chirurgie non cardiaque

*Importance of timing and kinetic of Brain Natriuretic Peptide BNP sampling in the preoperative period to predict postoperative cardiovascular complications in noncardiac surgery*

Rozand Laurie

Pôle Anesthésie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire de Nice.

### R É S U M É

**Introduction** – La morbi-mortalité des chirurgies majeures non cardiaques est en grande partie due aux complications cardiovasculaires (CCV). Le BNP est un biomarqueur du risque de survenue des CCV postopératoires : le BNP postopératoire immédiat serait plus performant que le BNP préopératoire. Toutefois, le dosage préopératoire dans les études disponibles, se fait dans un délai variable par rapport à la chirurgie (jusqu'à plusieurs jours) ; or, les variations de BNP préopératoire sont multifactorielles et pourraient être une cause de moindre performance. Notre hypothèse repose sur l'importance d'un dosage préopératoire au plus près de l'intervention (la veille) afin d'obtenir la meilleure valeur prédictive du BNP.

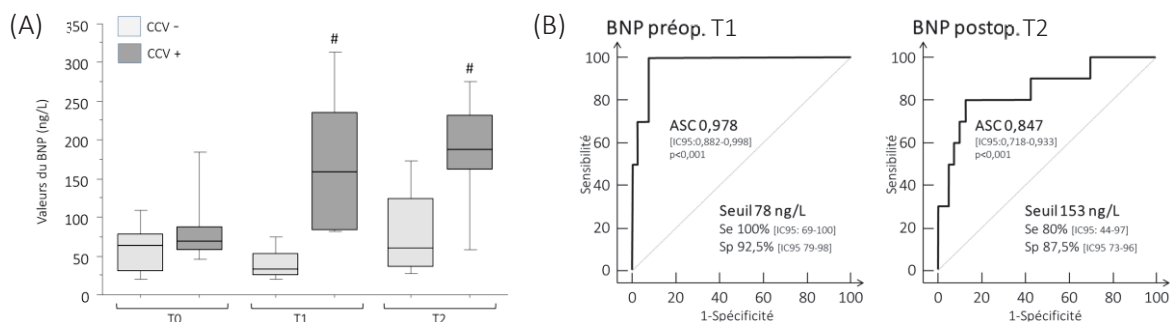
**Objectif** – Évaluer la performance du BNP selon le moment de dosage : au moins 2 semaines avant l'intervention (T0), la veille de l'intervention (T1) et en postopératoire le lendemain (T2), en terme de prédiction des CCV postopératoires précoces.

**Type d'étude** – Étude observationnelle, prospective, monocentrique.

**Matériel et Méthode** – Inclusions : Patients pris en charge pour chirurgie programmée à risque cardiovasculaire modéré ou élevé. Dosage du BNP préop à T0 et T1, et en postop à T2, en utilisant le même kit (Alere Triage® BNP Test for Beckman Coulter® Immunoassay). Prise en compte des scores cliniques prédictifs de complications postop. (ASA et Apgar chirurgical, score de Lee et NSQIP). Les données sont exprimées en médiane [min-max], valeurs de BNP associées aux CCV et comparaison aux scores cliniques : ANOVA pour mesures répétées ou Kruskal Wallis si nécessaire (test post hoc U Mann Whitney), Sensibilité, Spécificité, Courbes ROC, Odd ratios (intervalles de confiance à 95% IC95). Une valeur de  $p < 0,05$  est significative.

**Résultats** – Cinquante patients ont été analysés, d'âge médian 68 ans [36-87] et de sex ratio 0,8. Dix patients ont présenté des CCV (IDM  $n=1$ , OAP  $n=3$ , AC/FA de novo  $n=3$ , Angor  $n=2$ , Thrombophlébite profonde  $n=1$ ), permettant de définir 2 groupes CCV+  $n=10$  vs CCV-  $n=40$ . La comparaison des 2 groupes sur les scores cliniques et les données générales ne montre pas de différence. La figure ci-dessous indique les valeurs et seuils de BNP selon les groupes.

**Figure** : (A) Valeurs comparées de taux de BNP aux trois temps d'évaluation, #  $p < 0,001$  CCV+ vs CCV-, et (B) courbes ROC avec détermination des seuils prédictifs de BNP à T1 et T2.



La variation du BNP préopératoire entre la consultation d'anesthésie et la veille de l'intervention =  $[(\text{BNP T1} - \text{BNP T0}) / \text{BNP T0}] \times 100$  est pour le groupe CCV- = -14% [-82 - +128] versus groupe CCV+ = +80% [0 - +312],  $p=0,0006$ .

**Discussion** – Le BNP préopératoire dosé la veille de l'intervention semble plus performant que le BNP postopératoire immédiat pour prédire la survenue de CCV postopératoires précoces. Une détermination préopératoire en complément, lors de la consultation d'anesthésie avant l'intervention (>2 semaines) permet d'évaluer la cinétique du BNP, qui serait un critère prédictif pertinent. Par rapport au BNP, les scores cliniques n'apportent pas, ici, d'information supplémentaire.

## INTRODUCTION

Malgré les progrès de l'évaluation préopératoire du risque cardiovasculaire, les CCV majeures concernent toujours un nombre important de chirurgies [1]. Elles sont la première cause de décès péri opératoire [2-3]. L'examen clinique associé à l'électrocardiogramme [4] et les scores d'évaluation cardiaque [5] ont une faible valeur prédictive de ces CCV. Les examens non invasifs comme l'échocardiographie de stress, améliorent la prédiction du risque cardiovasculaire [6-8] mais leur coût les réserve à des populations à risque.

Le BNP est une hormone sécrétée par les cardiomyocytes ventriculaires en réponse à une distension du ventricule gauche [9-11]. Le BNP préopératoire est un facteur prédictif indépendant du risque de survenue de complications cardiovasculaires graves et/ou de mortalité après chirurgie non cardiaque [12-18] et ce même chez les patients sans antécédent cardiovasculaire [19].

Par rapport aux scores cliniques d'évaluation préopératoire du risque, sa valeur diagnostique s'avère supérieure au score ASA et à l'index de risque cardiaque de Goldman révisé par Lee [20] qui est le plus performant des scores prédictifs du risque de CCV, recommandé par l'ACC/AHA [21]. Deux scores récents n'ont encore jamais été comparés au BNP préopératoire : le calculateur de risque NSQIP score patient-spécifique et chirurgie-spécifique [22] et le score APGAR chirurgical, score non spécifique prédictif de la morbi-mortalité postopératoire [23].

Plusieurs revues de la littérature confirment l'intérêt du BNP préopératoire mais suggèrent que le BNP postopératoire immédiat serait plus efficace [24-26]. Certaines limites peuvent être relevées : les techniques de dosages de BNP, variables d'une étude à l'autre, empêchent une cohérence des seuils proposés. De plus, le délai de détermination du BNP préopératoire, variable par rapport à la chirurgie dans les études colligées (de la veille de l'intervention à plusieurs jours préopératoires) est de nature à altérer la performance du test : les variations de BNP préopératoire sont multifactorielles (stress préopératoire).

Ainsi, le délai optimal de détermination du BNP (postopératoire *versus* préopératoire, et dans quel délai) et sa pertinence par rapport aux scores cliniques restent incomplètement connus.

## OBJECTIF

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la performance du BNP selon le moment de dosage : à T0 soit au moins 2 semaines avant l'intervention, à T1 la veille de l'intervention et à T2 en postopératoire immédiat, en terme de prédiction des CCV postopératoires précoces.

Les objectifs secondaires visent à comparer la valeur pronostique du BNP préopératoire à celle des scores NSQIP, Apgar chirurgical, ASA et LEE, mais également d'évaluer le lien entre BNP préopératoire et durée d'hospitalisation. Enfin la prise en compte des valeurs de BNP dans l'orientation initiale des patients (USI ou réanimation) sera examinée.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une étude observationnelle de cohorte, prospective, monocentrique (Neurochirurgie, Chirurgie viscérale et Urologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nice), qui s'est déroulée sur une période de 7 mois (septembre 2015 à mars 2016). Le Comité de Protection des Personnes CPP Sud méditerranée V a émis un avis favorable. Le protocole est enregistré dans la base de données Clinical Trial sous le numéro NCT02570607. Un certificat de non-opposition signé des patients était requis. Les patients d'âge supérieur ou égal à 18 ans devant bénéficier d'une chirurgie à risque cardiovasculaire modéré ou élevé [20], programmée, non ambulatoire, avec délai prévisible de plus de 15 jours entre le bilan anesthésique préopératoire et la réalisation de l'acte chirurgical étaient inclus. Les critères de non inclusion étaient les suivants : âge inférieur à 18 ans, femmes enceintes ou allaitantes, personnes incapables de donner personnellement leur consentement. Des critères secondaires d'exclusion étaient le retrait du consentement de participation du patient, une impossibilité technique à réaliser le prélèvement pour dosage du BNP, un délai de transport et de conservation des prélèvements inadéquats, une déprogrammation de l'intervention chirurgicale. L'inclusion était effectuée lors de la consultation anesthésique.

## A. Critères de jugement

Le critère de jugement principal compare les valeurs de BNP aux trois temps d'évaluation (T0, T1 et T2) et leur capacité à prédire les CCV postopératoires immédiates.

Les critères secondaires de jugement sont :

- Une comparaison de la performance des scores cliniques Apgar chirurgical, NSQIP, ASA, Lee à celle du BNP préopératoire
- Une corrélation des valeurs de BNP avec l'orientation postopératoire des patients USI et réanimation versus secteur conventionnel

## B. Protocole de l'étude

Le BNP était dosé le jour de la consultation anesthésique (T0) après information et recueil de la non-opposition du patient, et la veille de l'intervention T1 dans le cadre du bilan préopératoire habituel.

Le jour de l'intervention l'anesthésiste en charge du patient réalisait la collecte des données suivantes sur le cahier d'observation : traitements introduits à la consultation d'anesthésie, prémédication, résultats des examens complémentaires et consultations spécialisées, transfusion de produits sanguins pré ou peropératoire, type d'anesthésie et d'analgésie, hémodynamique peropératoire, pertes sanguines, événements peropératoires importants à signaler (ex : difficultés d'intubation, désaturation, modification de l'ECG peropératoire). Il calculait également le score Apgar chirurgical.

Le protocole anesthésique peropératoire (incluant le remplissage vasculaire et l'utilisation de vasopresseurs) était laissé au libre choix du médecin anesthésiste réanimateur. Les données hémodynamiques (fréquence cardiaque, pression artérielle) et les paramètres du monitoring étaient consignés dans le dossier patient. Le médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient n'avait pas connaissance des valeurs de BNP préopératoires (examens non insérées dans le dossier anesthésique).

En postopératoire le lendemain de l'intervention (T2), le BNP était dosé dans le cadre du bilan postopératoire. Le médecin anesthésiste-réanimateur du service recherchait quotidiennement à l'examen les signes cliniques en faveur de la survenue

d'un événement cardiovasculaire, et ce pour toute la durée de l'hospitalisation. Un événement cardiovasculaire était défini par la survenue de syndromes tels qu'un IDM, un œdème aigu du poumon cardiogénique, un trouble du rythme (ACFA, flutter, TV, FV) ou de la conduction cardiaque (BAV), un angor, un choc cardiogénique, un arrêt cardiaque, un décès dû à une complication d'origine cardiaque, une thrombose veineuse profonde.

Les patients étaient contactés par téléphone à J28, J90 et 6mois à la recherche de la survenue d'une complication cardiovasculaire.

Les dosages de BNP étaient réalisés sur un prélèvement de plasma, sur deux tubes EDTA de 5mL. Le prélèvement était conservé entre 4 et 24°C durant le transport (tubes placés dans la glace). L'analyse devait se faire dans les 4h. Elle était systématiquement effectuée en utilisant le kit Alere Triage® BNP Test for Beckman Coulter® Immunoassay, Alere™.

## C. Analyse statistique

Le nombre de sujets nécessaires a été calculé sur une hypothèse d'une différence de 50 ng/L des valeurs moyennes de BNP préop versus postop avec déviation standard de 50 (données préliminaires), pour un risque de première espèce  $\alpha = 0.05$ , et une puissance  $1-\beta=0.8$ , soit 50 patients.

Les données sont exprimées en médiane et extrêmes [min-max] pour les variables quantitatives et en nombre et pourcentage [n (%)] pour les données qualitatives. L'analyse était réalisée par un médecin en aveugle du recueil des données et du suivi des patients.

Les patients ayant développé une CCV sont secondairement analysés dans le groupe CCV+, comparativement aux patients indemnes de CCV, groupe CCV-. L'analyse des valeurs de BNP associées à la survenue de CCV et la comparaison aux scores cliniques a fait appel aux tests suivants chaque fois que nécessaire : ANOVA pour mesures répétées ou test de Kruskal Wallis si nécessaire avec test post hoc U de Mann Whitney, Courbes ROC, avec intervalles de confiance à 95% IC95.

Les valeurs de sensibilité Se et spécificité Sp ont été rapportées. Une valeur de  $p<0,05$  était significative.

L'analyse des données a été réalisée par le logiciel MedCalc® V11.3 .

## RÉSULTATS

### A. Caractéristiques de la population étudiée

Cinquante-sept patients ont donné leur accord de participation. Sept patients n'ont pas complété le protocole (5 fois pour absence d'au moins une détermination du BNP, 2 fois pour déprogrammation de l'intervention). Les caractéristiques démographiques des 50 patients ayant complété le protocole, les types de chirurgies et la valeur moyenne des différents scores sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** Données des patients, quantitatives exprimées en médiane [min-max] et qualitatives exprimées en no. (%).

	n=50 (100%)
<b>Caractéristiques générales</b>	
Age (ans)	67 [36-87]
Sex ratio	0,7
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26 [20-51]
Antécédents cardio-vasculaires	34 (68%)
<b>Type de chirurgie</b>	
Neurochirurgie	46 (92%)
Chirurgie viscérale	3 (6%)
Urologie	1 (2%)
<b>Scores cliniques d'évaluation du risque</b>	
ASA > 2	21 (42%)
Apgar chirurgical	7 [3-10]
Score de Lee	0,9 [0.9-11]
Score NSQIP	3,5 [1-10]

### B. Données peropératoires

Le délai médian entre la consultation anesthésique et l'intervention était de 22 jours [14-75]. Les interventions chirurgicales étaient toutes de risque cardiovasculaire modéré [20].

L'hémodynamique peropératoire était instable (variation peropératoire de plus de 30% des valeurs de pression artérielle) pour 56% des patients. On dénombrait 5 événements peropératoires significatifs : 3 bradycardies extrêmes, 1 hypotension majeure rapidement corrigée par le remplissage vasculaire, 1 défaut de sédation et d'analgésie avec variation tensionnelle brutale.

La dose médiane de propofol à l'induction était de 178 mg [0-500] en bolus ou à une cible au site effecteur de 6 ng/ml [5-8] en AIVOC. La PAM minimale était de 57 mmHg [40-70]. Treize patients ont bénéficié d'une analgésie par kétamine en perfusion continue.

Les pertes sanguines étaient de 200 ml [10-1200] et 8% des patients ont bénéficié de transfusion (2 Culots Globulaires).

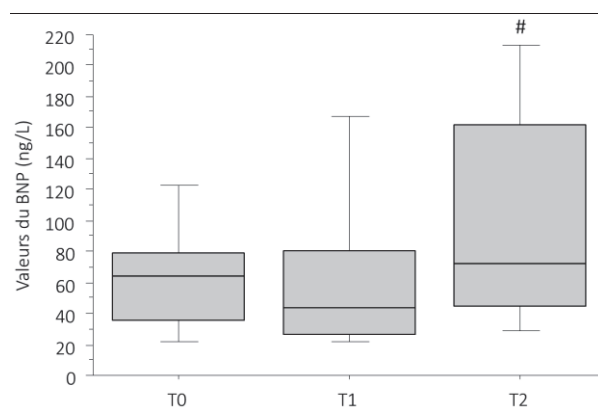
### C. Données postopératoires

Dans les jours suivant l'intervention, 5 patients ont été transfusés (1 à 4 CGR). Concernant l'orientation postopératoire des patients, 12 patients ont été hospitalisés en réanimation en postopératoire immédiat, 9 en soins continus et 28 en secteur conventionnel.

La durée d'hospitalisation était de 6 [1-14] jours. Dix patients ont présenté une CCV immédiate à type de : 1 décès sur arrêt cardiaque, 3 œdèmes aigus du poumon, 1 thrombose veineuse profonde, 4 arythmies à type d'ACFA inaugurale, 1 douleur thoracique sur angor. À distance (> 3 mois), nous avons recensé 3 complications à type de douleur thoracique.

### D. Analyse du critère principal : valeurs de BNP

Les valeurs de BNP pré et post opératoire sont rapportées figure 1. La seule différence significative des valeurs globales de BNP est entre les temps T1 et T2.



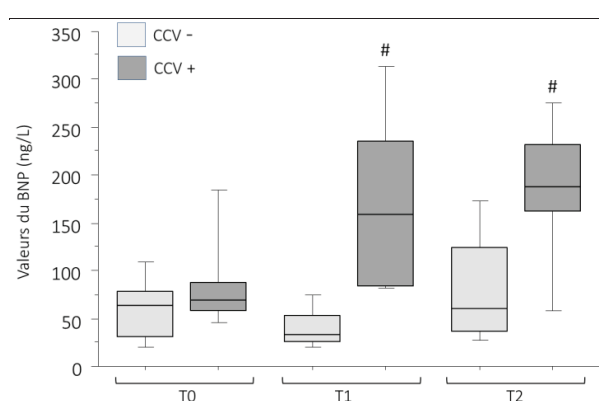
**Figure 1 :** Valeurs du BNP aux trois temps d'analyse, T0 le jour de la consultation d'anesthésie préopératoire, T1 la veille de l'intervention et T2 le jour de l'intervention en postopératoire immédiat. L'analyse globale des groupes (Kruskal Wallis) met en évidence une différence significative ( $p=0,006$ ). L'analyse post hoc (test U Mann Whitney) montre une différence intergroupe entre T1 et T2, # =  $p=0,002$ .

E. Analyse selon la survenue de complications cardio-vasculaires post opératoires précoces (CCV).

Les groupes CCV+ (présence de complications précoces) et CCV- (absence de complications précoces) étaient comparables. Le tableau 2 présente les principales données comparatives des deux groupes.

Les complications cardiovasculaires tardives (J28, J90 et M6) ont concerné 3 patients.

La comparaison des valeurs de BNP aux trois temps d'évaluation, en fonction des groupes CCV+ et CCV- est rapportée figure 2.



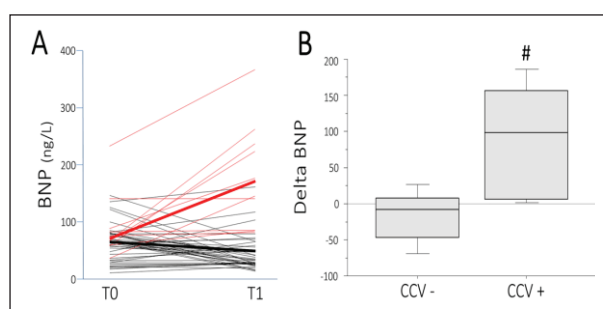
**Figure 2 :** Valeurs du BNP aux trois temps d'analyse, T0 le jour de la consultation d'anesthésie préopératoire (médiane 22 jours), T1 la veille de l'intervention et T2 le jour de l'intervention en postopératoire immédiat. L'analyse par ANOVA pour mesures répétées montre une différence significative entre le groupe des patients ayant présenté une complication cardiovasculaire postopératoire (groupe CCV+ n=10) et ceux n'ayant présenté aucune complication cardiovasculaire postopératoire (groupe CCV- n=40),  $p < 0,001$ . L'analyse post hoc (test U Mann Whitney) montre une différence intergroupe significative à T1 et T2, # =  $p < 0,001$  versus CCV-.

L'analyse des valeurs préopératoires du BNP (valeurs individuelles et Delta BNP  $\Delta$  = BNP T1 – BNP T0) entre T0 et T1 sont rapportées figure 3.

La variation du BNP préopératoire entre la consultation d'anesthésie et la veille de l'intervention =  $[(\text{BNP T1} - \text{BNP T0}) / \text{BNP T0}] \times 100$  est groupe CCV- = -14% [-82 - +128] versus groupe CCV+ = +80% [0 - +312],  $p = 0,0006$ .

**Tableau 2 :** Comparaison des paramètres pré, per et postopératoires selon la survenue ou non de complications cardiovasculaires postopératoires. Analyse univariée par test U de Mann et Whitney.

	CCV- n=40	CCV+ n=10	P
Age (ans)	66±11	71±11	0,16
Sex ratio	0,7	1	0,73
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27±6	27±3	0,94
Classe ASA > 2 (%)	42	40	1
Score NSQIP (%)	4±2	4±2	1
Risque selon score de Lee (%)	4±4	3±4	0,85
ATCD cardio-vasculaires (%)	67	70	1
ATCD d'insuffisance rénale (%)	15	30	0,36
Créatininémie préop. (μmol/l)	58±40	92±99	0,38
Chirurgie intracrânienne (%)	32	30	1
Score Apgar chirurgical	7±1	8±1	0,40
Durée d'hospitalisation (jours)	5,7±2,4	6,2±3,4	1



**Figure 3 :** (A) Données individuelles des patients CCV- (noir) et CCV+ (rouge) à T0 et T1. Les valeurs médianes sont présentées en traits épais. CCV- vs CCV+,  $p < 0,001$ . (B) Variations entre T0 et T1 de la différence T1-T0 des valeurs de BNP en valeur absolue (Delta BNP :  $\Delta$  BNP), avec une différence intergroupe significative, # =  $p = 0,0002$  versus CCV-.



L'analyse des valeurs de BNP en termes d'association à la survenue de CCV précoces est réalisée par la construction des courbes ROC du BNP préop. (T1) et postop (T2), figure 4.

Il n'y avait pas de différence des valeurs de BNP à T0 entre les groupes CCV+ et CCV-, la courbe ROC ne dégageait aucun seuil pertinent.



**Figure 4** : Mesure de performance de la valeur de BNP (déterminée en préopératoire immédiat T1 et en postopératoire immédiat T2), associée à la survenue d'une complication cardiovasculaire postopératoire, par tracé de courbes ROC permettant de déterminer les aires sous la courbe (ASC = probabilité de discrimination). De même les courbes ROC déterminent le niveau seuil de valeur du BNP représentant le meilleur compromis des valeurs de sensibilité et spécificité.

La comparaison appariée des courbes ROC préop (T1) et postop (T2) n'atteint pas le seuil de significativité ( $p=0,10$ ).

#### F. Critères secondaires de jugement

Les différents scores ASA, NSQIP, Lee et Apgar chirurgical n'apparaissent pas discriminants dans la prédiction du risque de CCV (voir tableau 2). L'analyse des courbes ROC le confirme en ne dégageant aucun seuil pertinent de prédiction du risque avec ces scores.

On remarque que les patients n'étaient pas correctement orientés en postopératoire, le secteur d'hospitalisation apparaissant majoritairement déterminé par le type de chirurgie et non par le risque de CCV. Six des 10 patients ayant eu des CCV ont été hospitalisés en secteur conventionnel et 5/10 patients (50%) ayant présenté une CCV (CCV+) et un BNP > 78 ng/L ont néanmoins été orientés en secteur conventionnel (et non en USI).

## DISCUSSION

Nos résultats confirment l'intérêt du BNP comme marqueur prédictif des complications cardiovasculaires postopératoire, données déjà largement mises en évidence dans les travaux antérieurs [13-15, 27] mais nous apportons également de nouvelles informations.

Dans un premier temps et contrairement à une revue récente proposant le dosage postopératoire du BNP comme marqueur plus performant que le BNP préopératoire [24], nos résultats suggèrent pour le moins une équivalence dans l'évaluation pré et post opératoire en termes de prédiction du risque, avec des aires sous les courbes (courbes ROC) non différentes. Cette notion est en soi importante dans la mesure où la possibilité d'avoir cette évaluation du risque avant l'acte opératoire n'est pas sans conséquence du point de vue clinique. En effet, que ce soit dans le cadre de la prise en charge peropératoire comme de l'orientation postopératoire des patients, la notion de risque cardiovasculaire augmenté est de nature à permettre la mise en place de mesures préventives (concernant le remplissage ou encore l'orientation vers une unité de surveillance continue) : nos résultats montrent que la prise en compte des valeurs de BNP préopératoire aurait permis une orientation vers une surveillance continue de la moitié des patients qui ont présenté une complication cardiovasculaire et qui étaient alors en secteur conventionnel. Il faut remarquer les valeurs proches de 100% de sensibilité et de spécificité du marqueur préopératoire qui soulignent sa performance prometteuse en clinique. Du point de vue physiologique, la notion de stress préopératoire est une explication potentielle de l'augmentation préopératoire du BNP, chez les patients prédisposés.

Malgré un effectif limité, les résultats concernant le BNP préopératoire sont particulièrement concluants : par comparaison aux données antérieures, ceci peut être en partie expliqué par le fait d'avoir fixé le délai d'évaluation, à savoir la veille de l'intervention pour tous les patients ; nos propres résultats montrant

l'existence de différences potentielles en préopératoires, pour un même patient, entre l'évaluation faite à la consultation d'anesthésie et la veille de l'intervention, plaident pour une perte d'information lorsque le délai est hétérogène. Ceci peut en partie expliquer une baisse de performance du BNP préopératoire dans les études antérieurement publiées, dans lesquelles la variabilité du délai peut aller jusqu'à 21 jours préopératoires.

Le seuil préopératoire discriminant est dans nos résultats déterminé à 78 ng/L, seuil plus bas que les recommandations actuelles [28]. D'une part les kits permettant le dosage étant nombreux et avec des seuils de détection différents, nos résultats en terme de valeur absolue ne peuvent être comparés qu'avec les études utilisant le même kit. D'autre part ce seuil de détection bas peut être là encore partiellement expliqué par le délai préopératoire court, permettant une meilleure précision et un seuil de détection plus bas, en rapport avec la proximité de l'acte opératoire (et donc au plus près de l'état cardiovasculaire du patient au moment de la chirurgie). Le seuil postopératoire discriminant est plus élevé que le seuil préopératoire ce qui est cohérent avec le mode d'expression du BNP, dépendant de l'étirement des fibres ventriculaires ; nos résultats, montrent d'ailleurs un lien significatif entre remplissage peropératoire et BNP postopératoire (mais non préopératoire). Les facteurs de variation du BNP postopératoire sont nombreux et pourraient être une cause de sa moindre performance par rapport au BNP préopératoire. La concordance des deux marqueurs (BNP préop > 78 ng/L et BNP postop > 153 ng/L) est bonne dans notre étude et son pouvoir discriminant également, montrant une valeur prédictive positive de 89% et une valeur prédictive négative de 95% de ces deux marqueurs combinés.

Peut être encore plus pertinente pour l'évaluation préopératoire, la différence des valeurs individuelles de BNP entre l'évaluation anesthésique au moins 2 semaines préopératoires et la veille de l'intervention est un élément informatif significatif. Nous montrons une élévation très significative du delta BNP (différence des valeurs de BNP entre l'évaluation à distance et le BNP préopératoire) chez les patients ayant développé une complication cardiovasculaire, avec une augmentation de près de 100%, alors même qu'il n'y a aucune augmentation chez les patients

indemnes de complications cardiovasculaires postopératoires.

Enfin, les différents scores cliniques, dont le score de Lee et mais également le NSQIP, récemment proposés comme outils les plus prédictifs de ce type de complications, sont ici peu performants en comparaison des seuils de BNP. Ceci avait déjà été montré pour d'autres scores cliniques dans le contexte de la chirurgie cardiaque [29].

Les limites de ce travail reposent en premier lieu sur la taille de l'effectif, qui ne permet pas de conclure de façon définitive. De plus, les types de chirurgies impliquées mériteraient d'être étendus afin de mieux refléter les différentes situations cliniques. Si la fonction rénale n'est pas significativement différente entre les groupes CCV+ et CCV-, elle est en moyenne plus élevée dans le groupe CCV+ et peut donc se révéler être un biais de confusion. Enfin, l'absence de réalisation systématique de certains examens complémentaires, comme la troponine, peut être responsable d'un dépistage pris à défaut chez certains patients.

En conclusion, nos résultats suggèrent que le BNP préopératoire est un marqueur prédictif au moins aussi performant que le BNP postopératoire pour le dépistage des complications cardio-vasculaires postopératoires précoces en chirurgie non cardiaque. La réalisation de deux déterminations distantes du BNP (au moins 2 semaines préopératoires puis la veille de l'intervention) pourrait permettre d'améliorer le caractère prédictif de ce biomarqueur.

## Bibliographie

1. Kheterpal, S., et al., Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. *Anesthesiology*, 2009. 110(1): 58-66.
2. Fleisher, L.A., Cardiac risk stratification for noncardiac surgery: update from the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 guidelines. *Cleve Clin J Med*, 2009. 76 Suppl 4: S9-15.
3. Mangano, D.T., Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*, 1990. 72(1): 153-84.
4. van Klei, W.A., et al., The value of routine preoperative electrocardiography in predicting myocardial infarction after noncardiac surgery. *Ann Surg*, 2007. 246(2): 165-70.
5. Gilbert, K., B.J. Larocque, and L.T. Patrick, Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*, 2000. 133(5): 356-9.
6. Kertai, M.D., et al., A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart*, 2003. 89(11): 1327-34.
7. Vanzetto, G., et al., Additive value of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery. *Am J Cardiol*, 1996. 77(2): 143-8.
8. Lacroix, H., et al., The value of dipyridamole thallium scintigraphy and dobutamine stress echocardiography as predictors of cardiac complications following reconstruction of the abdominal aorta. *Int Angiol*, 2000. 19(3): 231-6.
9. Clerico, A., et al., Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011. 301(1): p. H12-20.
10. Levin, E.R., D.G. Gardner, and W.K. Samson, Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 1998. 339(5): p. 321-8.
11. Goetze, J.P., et al., Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J*, 2003. 17(9): 1105-7.
12. Kelly, C. and S. Washington, B-type natriuretic peptide for predicting morbidity and mortality after non-cardiac surgery. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2013. 74(10): 598.
13. Gibson, S.C., et al., B-type natriuretic peptide predicts cardiac morbidity and mortality after major surgery. *Br J Surg*, 2007. 94(7): 903-9.
14. Cuthbertson, B.H., et al., Utility of B-type natriuretic peptide in predicting medium-term mortality in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Am J Cardiol*, 2007. 100(8): 1310-3.
15. Dernellis, J. and M. Panaretou, Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: brain natriuretic peptide in 1590 patients. *Heart*, 2006. 92(11): 1645-50.
16. Rodseth, R.N., et al., The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(5): p. 522-9.
17. Payne, C.J., et al., B-type natriuretic peptide predicts long-term survival after major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2011. 107(2): 144-9.
18. Karthikeyan, G., et al., Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(17): 1599-606.
19. Kim, S.E., et al., Utility of B-type natriuretic Peptide for predicting perioperative cardiovascular events in patients without history of cardiovascular disease undergoing major non-cardiac surgery. *Korean Circ J*, 2011. 41: 11-5.
20. James, S., et al., Comparison of the prognostic accuracy of scoring systems, cardiopulmonary exercise testing, and plasma biomarkers: a single-centre observational pilot study. *Br J Anaesth*, 2014. 112(3): 491-7.
21. Lee, T.H., et al., Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999. 100(10): 1043-9.
22. Gupta, P.K., et al., Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*, 2011. 124(4): 381-7.
23. Haynes, A.B., et al., Surgical outcome measurement for a global patient population: validation of the Surgical Apgar Score in 8 countries. *Surgery*, 2011. 149(4): 519-24.
24. Rodseth, R.N., et al., The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(2): 170-80.
25. Young, Y.R., et al., Predictive value of plasma brain natriuretic peptide for postoperative cardiac complications--a systemic review and meta-analysis. *J Crit Care*, 2014. 29(4): 696 e1-10.
26. Ryding, A.D., et al., Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 2009. 111(2): 311-9.
27. Cuthbertson, B.H., 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(2): 170-6.
28. Wei, T., et al., Plasma BNP levels are determined by the severity of left ventricular systolic dysfunction but not the types of underlying heart disease. *Acta Cardiol*, 2005. 60(3): 303-6.
29. Fellahi, J.L., et al., Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European System for Cardiac Operative Risk Evaluation after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011. 25(2): 256-62.

## 2. Thèse-article en anglais

Importance of timing and kinetic of Brain Natriuretic Peptide BNP sampling in the preoperative period to predict postoperative cardiovascular complications in noncardiac surgery

Rozand Laurie

*Anesthesiology-Reanimation, Nice University Hospital.*

### ABSTRACT

**Introduction** – Morbi-mortality in major noncardiac surgery is mainly due to cardiovascular events (CVEs). As numerous studies have shown, Brain Natriuretic Peptide BNP can be used to predict CVEs. Preoperative BNP is predictive of postoperative CVEs, but seems to be less efficient than postoperative BNP. Since there is no clear pathophysiological explanation, this may be due to the fact that in studies, preoperative dosage was done up to several days before surgery. Indeed, discrepancies in preoperative BNP can be due to various factors and may lead to lower performance. This study supports the hypothesis that preoperative (preop) dosage should be done as close to the day of surgery as possible (e.g., the day before), in order to achieve the best possible predictive value of the BNP, and even better than the postoperative (postop) one.

**Purpose** – Our aim is to assess BNP performance depending on the moment when dosage is done –at least two weeks before surgery (T0), the day before surgery (T1) and the morning following surgery (T2)–, to predict short-term postoperative CVEs.

**Materials and methods** – We prospectively included patients undergoing moderate to high cardiovascular risk scheduled surgeries. The main criterion used to compare the preop (T0 > 2 weeks before and T1 the day before surgery) and postop BNP (T2 the day after surgery) was the occurrence of CVEs (CVE+ vs CVE- groups). We also assessed the predictive clinical scores, such as Lee, Surgical Apgar and NSQIP. Data are given in median (min-max), BNP values associated with CVEs and comparison with clinical scores: ANOVA for repeated measures or Kruskal Wallis if required, sensitivity Se and specificity Sp, ROC curves. A p value < 0.05 is significant.

**Results** – 50 patients were included (median age: 68 [36-87], sex ratio 0.8), with CVE+ n=10 and CVE- n=40. At T1 and T2, BNP medians are higher in the CVE+ vs CVE-, p<0.001, whereas at T0 there is no difference. The cut-off of BNP to predict CVEs (ROC curves), were respectively 78 and 153 ng/L (Se 100%, Sp 92.5% and Se 80%, Sp 87.5%), p<0.001 at T1 (ROC curve AUC 0.978) and at T2 (AUC 0.847). In the preop period, BNP changes between T0 and T1, as  $[(\text{BNP T1} - \text{BNP T0}) / \text{BNP T0}] \times 100$  were -14% [-82 - +128] CVE- versus +80% [0 - +312] CVE+, p=0.0006. No difference has been shown regarding the clinical scores.

**Discussion** – If administered the day before surgery, the preoperative BNP seems to be as efficient as the postoperative BNP to predict the risk of CVEs. Preoperative changes in BNP could bring relevant additional information to help prevent postoperative CVEs. In this study, clinical scores do not provide additional insight.

## INTRODUCTION

Despite advances in preoperative cardiovascular risk assessment, major cardiovascular events (CVEs) still occur in a significant number of surgeries [1]. They are the leading cause of perioperative deaths [2-3]. Clinical examination associated with the electrocardiogram [4] and cardiac evaluation scores [5] have low predictive value for CVEs. Non-invasive tests, such as stress echocardiography, improve cardiovascular risk prediction [6-8] but because of cost issues, they are restricted to at-risk patients. BNP is a hormone secreted by ventricular cardiomyocytes in response to a distension of the left ventricle [9-11]. The preoperative BNP is an independent predictor of the risk of occurrence of serious cardiovascular complications and/or mortality after non-cardiac surgery [12-18], even in patients who have never had cardiovascular diseases before [19].

Compared with clinical preoperative risk assessment scores, its diagnostic value is superior to ASA score and revised cardiac risk index [20], which is the most powerful predictive risk score for CVEs recommended by ACC/AHA [21]. Two recent risk assessment scores have never been compared to preoperative BNP yet: the NSQIP risk calculator, a patient-specific and surgery-specific score [22] and the surgical APGAR score, a nonspecific score predictive of postoperative morbidity and mortality [23].

Several literature reviews confirm the value of preoperative BNP but suggest that immediate postoperative BNP would be more effective [24-26]. However, questions have been raised about the assays used for BNP dosage: as they vary from study to study, no consistent threshold can be proposed. Moreover, the different studies show little agreement on the most adequate time for the preoperative BNP. The latter can be done the day before surgery or several days before, which is likely to affect test performance: preoperative BNP variations are not known and could be multifactorial (including the preoperative stress). To date there has been little agreement on the most appropriate time for determining the BNP (preoperative versus postoperative, and how quickly) and its relevance in comparison with clinical scores.

## AIM

The aim of this study is to evaluate the relevance of BNP to predict CVEs at different dosage times: at T0, at least 2 weeks before surgery; at T1, the day before surgery; at T2, the day immediately following surgery, in terms of prediction of short-term postoperative CVEs.

It also aims to compare the prognostic value of the preoperative BNP with the NSQIP, surgical Apgar, ASA and Lee scores. Finally, we also look at the combination of BNP values with other criteria for the initial orientation of patients after the recovery room (ICU *versus* surgical ward).

## MATERIALS AND METHODS

This is a prospective observational, single-center, cohort study (Nice University Hospital) which took place over a seven-month period (September 2015-March 2016). The regional Ethical Committee, also called CPP Sud Mediterranee V, approved the study. The protocol is recorded in the Clinical Trial database under the number NCT02570607. Patients over 18 years old and undergoing scheduled, non-ambulatory moderate or high cardiovascular risk surgery [20], with a predictable delay of at least 2 weeks between the preoperative anesthetic assessment and the surgery were included, after informed consent. Exclusion criteria were the following: patients under 18, pregnant or lactating women, patients unable to give personal consent. Other exclusion criteria included the patient's withdrawal from the study, technical impossibility to perform sampling for BNP testing, an inadequate period of transport and storage of the samples, a cancelled surgical intervention. The inclusion was made during the preoperative anesthetic assessment.

### A. Study endpoint

The primary endpoint compares BNP values at the three different evaluation times (T0, T1 and T2) and their correlation to immediate postoperative CVEs.

The secondary endpoints include:

- A comparison of the performance of Surgical Apgar, NSQIP, ASA and Lee clinical scores *versus* BNP
- Comparison of BNP values versus post recovery room orientation (ICU or surgical ward)

## B. Study Protocol

The BNP was measured on the day of the anesthetic consultation (T0), after inclusion of the patient, and the day before the surgical intervention (T1), included in the usual preoperative blood test.

On the day of surgery, the anesthetist collected the following data and reported them on the medical chart: patient's usual treatment, premedication, results of blood tests and other investigations, blood products use, type of anesthesia and analgesia, intraoperative hemodynamic data, blood loss, any intraoperative events (e.g., intubation difficulties, desaturation, intraoperative ECG troubles). The surgical Apgar score was also reported.

The intraoperative anesthetic care (including intravenous fluids and use of vasopressors) was chosen freely by the anesthesiologist. Hemodynamic data (heart rate, blood pressure) and monitoring parameters were recorded in the medical chart. The anesthesiologist in charge of the patient was not aware of the values of preoperative BNP (not reported in the medical chart).

Postoperatively, on the day after surgery (T2), the BNP was measured within the postoperative assessment. For the whole duration of hospital stay, the patient was daily clinically assessed, focusing on cardiovascular symptoms. A cardiovascular event (CVE) was defined as the occurrence of syndromes such as cardiac ischemia, acute cardiogenic lung edema, arrhythmia (atrial fibrillation, flutter, and ventricular tachycardia) or cardiac conduction disorder, cardiogenic shock, cardiac arrest, death due to a cardiac complication, complicated deep venous thrombosis. Any sign or symptom was reported in the medical chart and appropriate blood tests and investigations then performed. The CVE was included as postop event if it was formally diagnosed.

Patients were asked by phone call after 28 days, 90 days and 6 months, about occurrence of any medical adverse event and medical care.

BNP assays were carried out on a plasma sample, two 5mL EDTA tubes. The sample was stored between 4 and 24 ° C during transport (tubes placed in ice). The analysis had to be performed within four hours. It was routinely performed, for all patients and all time points, using the Alere Triage® BNP Test for Beckman Coulter Immunoassay, Alere™ kit.

## C. Statistical Analysis

The number of subjects required was calculated on the assumption of a difference of 50 ng/L mean values of preoperative *versus* postoperative BNP with a standard deviation of 50 (preliminary data), for a significance level of  $\alpha = 0.05$ , and power  $1-\beta = 0.8$ , or 50 patients.

Data are expressed as median and range [min-max] for quantitative variables and as number and percentage [n (%)] for qualitative data. The analysis was blinded for data collection and monitoring of patients. Patients who developed CVEs are subsequently analyzed in the CVEs + group, compared to patients without CVEs (CVEs- group). The following tests have been used when necessary for the analysis of BNP values associated with the occurrence of CVEs and the comparison with clinical scores: ANOVA for repeated measures or Kruskal Wallis test if necessary with post hoc test U Mann Whitney, ROC curves with confidence intervals of 95% IC95. The sensitivity Se and specificity Sp values have been reported. A p value <0.05 was significant.

Data analysis was performed using the MedCalc® V11.3 software.

## RESULTS

Fifty-seven patients were included. Seven patients did not complete the protocol (5 for lacking at least one determination of BNP, 2 because the surgery was cancelled). The demographic characteristics of the 50 patients who completed the protocol, the types of surgeries and the average value of the different scores are presented in Table 1.

**Table 1:** Patient data, quantitative expressed as median [min-max] and qualitative expressed in no. (%).

	n=50 (100%)
<b>Main features</b>	
Age (years)	67 [36-87]
Sex ratio	0,7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26 [20-51]
History of cardiovascular disease	34 (68%)
<b>Type of surgery</b>	
Neurosurgery	46 (92%)
Visceral surgery	3 (6%)
Urology	1 (2%)
<b>Clinical scores of risk assessment</b>	
ASA > 2	21 (42%)
Surgical Apgar	7 [3-10]
Lee score	0,9 [0.9-11]
NSQIP score	3,5 [1-10]

The median time between the anesthetic consultation and surgery was 22 days [14-75]. The surgeries were all moderate cardiovascular risk surgeries [20].

The intraoperative hemodynamics was unstable (intraoperative change of more than 30% of the blood pressure values after induction time) for 56% of patients. There were 5 significant intraoperative events, without immediate postoperative consequences: 3 deep bradycardia without cardiac arrest, 1 deep hypotension quickly corrected by volume expansion, 1 perioperative awakening.

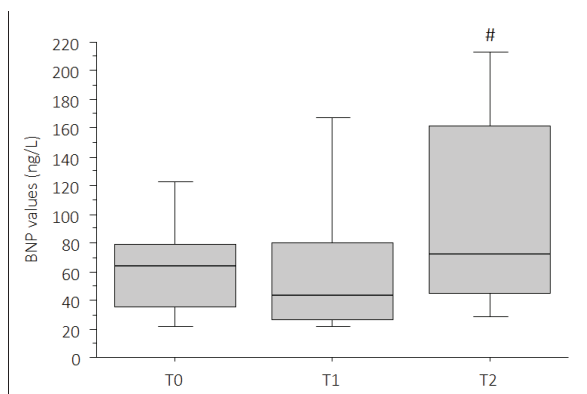
The median dose of propofol for induction was 178 mg [0-500] bolus or on a TCI mode, a target at effector site of 6 ng/ml [5-8]. The minimal mean blood pressure was 60 [40-70]. Thirteen patients received ketamine analgesia by continuous infusion.

The blood loss was 200 ml [10-1200] and 8% (n=4) of patients received blood units (2 units).

Postoperative data: In the days following surgery, 5 patients were transfused (1-4 CGR). After recovery room, 21 patients were hospitalized in intensive care immediately following the surgery and 28 in the surgical ward.

The length of hospital stay was 6 [1-14] days. Ten patients experienced immediate CVEs type: 1 death by cardiac arrest (related to cardiac ischemia), 3 acute lung edema, 1 proximal deep vein thrombosis, 4 arrhythmia type inaugural atrial fibrillation, 1 angina. We identified 3 long-term (> 3 months) complications (chest pains related to mild cardiac ischemia).

Primary endpoint analysis is reported Figure 1.



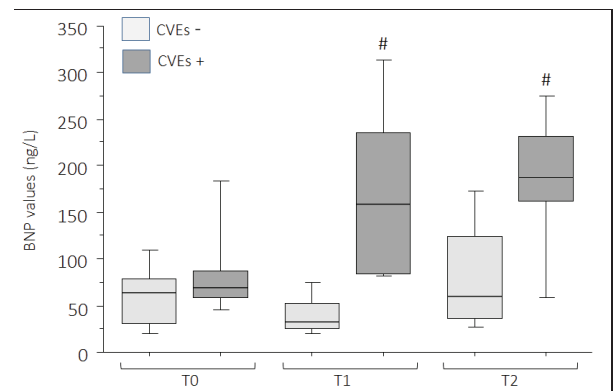
**Figure 1:** BNP values at the different times, T0 the day of the anesthesia consultation, T1 the eve of surgery and T2 the day of surgery in the immediate postoperative period. The overall analysis of groups (Kruskal Wallis) shows a significant difference ( $p = 0.006$ ). The post hoc analysis (Mann Whitney U test) showed a group difference between T1 and T2, # =  $p = 0.002$ .

CVEs+ and CVEs- groups were comparable, see Table 2. Only 3 patients experienced late cardiovascular complications (J28, J90 and M6).

**Table 2:** Comparison of pre, intra and postoperative parameters according to the occurrence of postoperative cardiovascular complications. Analysis by univariate test U of Mann-Whitney.

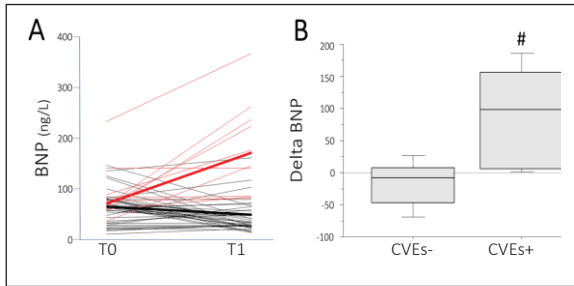
	CVEs- n=40	CVEs+ n=10	P
Age (years)	66±11	71±11	0,16
Sex ratio	0,7	1	0,73
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27±6	27±3	0,94
ASA > 2 (%)	42	40	1
NSQIP score (%)	4±2	4±2	1
Lee score (%)	4±4	3±4	0,85
History of cardiovascular disease (%)	67	70	1
History of kidney failure (%)	15	30	0,36
Préop. créatinine (µmol/l)	58±40	92±99	0,38
Intracranial surgery (%)	32	30	1
Surgical Apgar score	7±1	8±1	0,40
Length of hospital stay (days)	5,7±2,4	6,2±3,4	1

The comparison of BNP values at T0, T1 and T2, according on the group (CVEs+ or CVEs-) is reported Figure 2.



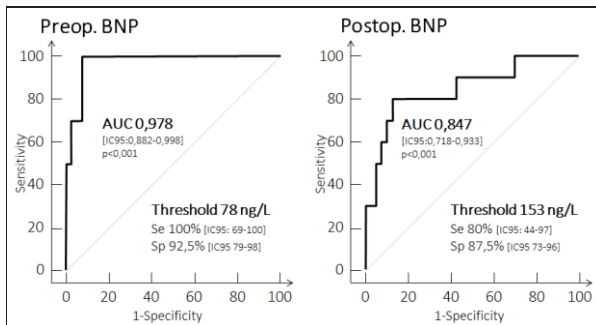
**Figure 2:** BNP values at the different times, T0 the day of the anesthesia consultation (median 22 days), T1 the day before surgery and T2 the day of surgery in the immediate postoperative period. Analysis by ANOVA for repeated measures showed a significant difference between the group of patients who experienced postoperative cardiovascular complication (CVEs+ group n = 10) and those that did not show any postoperative cardiovascular complication (CVEs- group n = 40),  $p < 0.001$ . The post hoc analysis (Mann Whitney U test) showed a significant difference between T1 and T2, # =  $p < 0.001$  versus CVEs-.

Analysis of preoperative values of BNP (BNP individual values and Delta  $\Delta = T1 \text{ BNP} - \text{BNP } T0$ ) between T0 and T1 are reported figure 3. The change in preoperative BNP between the anesthetic consultation and the day before surgery =  $[(\text{BNP } T1 - \text{BNP } T0) / T0 \text{ BNP}] \times 100$  was calculated: CVEs- group = -14% [-82 to 128] versus group CVEs+ = +80% [0-312],  $p = 0.0006$ .



**Figure 3:** (A) CVEs- patients (black) and CVEs+ (red) individual data at T0 and T1. Median values are shown in thick lines. CVEs- vs CVEs+,  $p < 0.001$ . (B) Variations between T0 and T1 (T1-T0) of the difference of BNP values in absolute terms (Delta BNP:  $\text{BNP } \Delta$ ), with a significant difference between groups, # =  $p = 0.0002$  versus CVEs-.

The analysis of BNP values in terms of association with the occurrence of early CVEs is performed by the construction of ROC curves BNP preop (T1) and postoperative (T2), figure 4. ROC curve was not done for T0 BNP since there is no difference between CVEs+ vs CVEs-.



**Figure 4:** Performance measure of the value of BNP (determined in immediate preoperative T1 and in the immediate postoperative period T2) associated with the occurrence of postoperative cardiovascular complications by ROC plot for determining the areas under the curve (AUC = probability discrimination). ROC curves determine the value of the BNP threshold level representing the best compromise between the values of sensitivity and specificity.

The pairwise comparison of ROC curves preop (T1) and postoperative (T2) did not show significant difference ( $p = 0.10$ ).

Secondary endpoint criteria: The different ASA, NSQIP, Lee and surgical Apgar scores do not appear discriminating in predicting the risk of CVEs (see Table 2), as emphasize ROC curve analysis. Indeed no relevant threshold of risk prediction was found for these scores.

The post recovery room orientation of patients appears mainly related to the type of surgery: Six of the 10 patients who had CVEs were initially hospitalized in the surgical ward (and not in an ICU).

## DISCUSSION

Our study confirms the relevance of BNP as a predictor of postoperative cardiovascular complications, as previously shown [13-15, 27]. However, the present study brings further insight into this field. First, a recent review suggested that postoperative BNP dosage was a more powerful marker than preoperative BNP [24]. Conversely, our results indicate at least equivalence between pre and post-operative BNP assessment, with no different areas under the curves (ROC curves). This could be of high clinical relevance, since being able to predict the risk before the surgical procedure has clinical consequences. Indeed, the notion of increased cardiovascular risk is likely to enable the implementation of preventive measures (for fluid management or post recovery room orientation). Results show that taking preoperative BNP values into consideration could have led to continuously monitor half of the patients who experienced a cardiovascular complication while they were in a conventional sector. The sensitivity and specificity values of this preoperative marker – close to 100% – should be noted, as they highlight the marker’s promising performance in clinical practice. From a physiological point of view, the concept of preoperative stress is a potential explanation for the preoperative increase in BNP in susceptible patients.

Despite the limited sample size, the results for the preoperative BNP are particularly conclusive: this can be partly explained by the fact that the assessment period was set the day before surgery for all patients, unlike in previous studies. Our results argue for a loss



of information when the time is heterogeneous. We show potential differences of preoperative values of BNP for the same patient, between evaluation at the anesthesia consultation and the day before the operation. This may in part explain a drop in performance of preoperative BNP in previously published studies, where variability can go up to 21 preoperative days.

Our data suggest a discriminant preoperative threshold at 78 ng/L, a lower threshold than in current guidelines [28]. On the one hand, as the kits for the assay are many and with different detection levels, our results in terms of absolute value cannot be compared with studies not using the same kit. On the other hand, such a low detection threshold may be explained, once again, by the short preoperative period, allowing greater accuracy and a lower detection threshold in relation to the nearness of the surgical procedure (and therefore closer to the cardiovascular condition of the patient at the time of surgery). The discriminant postoperative threshold is higher than the preoperative level which is consistent with the mode of expression of BNP, depending on the stretch of ventricular fibers; moreover our results also show a significant link between intraoperative fluid load and postoperative BNP (but not preoperative). Postoperative BNP variation factors are numerous and could be a cause of its weaker performance than the preoperative BNP. The concordance of the two markers (BNP preoperative > 78 ng/L and postoperative BNP > 153 ng/L) is relevant in our study and so is its discriminatory power, showing a positive predictive value of 89% and a negative predictive value of 95% of these two combined markers.

What may be even more relevant for preoperative evaluation, the difference in the individual values of BNP between the anesthetic assessment at least 2 weeks before the intervention and the day before surgery is a significant information. We show a very significant increase in BNP delta (difference in BNP values between remote evaluation and preoperative BNP) in patients who developed a cardiovascular complication, with an increase of nearly 100% (no matter the initial BNP level), even though there is no increase in patients without postoperative cardiovascular complications.

Finally, the different clinical scores, including Lee's score but also the NSQIP, recently proposed as the most predictive tools for these complications, are inefficient compared with BNP thresholds. This has

already been shown for another clinical score in the context of cardiac surgery [29].

Some limitations may be underlined: the number of included patients and the quasi univoque type of surgeries prevent us to fully conclude. In different surgeries, the results should be different. If renal function is not statically different between groups, the mean values difference suggest that preoperative creatinine is higher in the CVE+ group, and could therefore be a confounding factor regarding the preoperative BNP. Furthermore, regarding the primary endpoint, the lack of systematic postoperative tests such as troponin or ECG, may be responsible for an underestimation of CVE.

In conclusion, our results suggest that preoperative BNP is a predictive marker at least as good as the postoperative BNP for detection of early postoperative cardiovascular complications in non-cardiac surgery. Obtaining two determinations of BNP (at least 2 weeks before the intervention, then the day before surgery) could improve the predictive value of the BNP, in order to define prevention strategies to lower the risk of postoperative cardiovascular events.

## References

1. Kheterpal, S., et al., Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. *Anesthesiology*, 2009. 110(1): 58-66.
2. Fleisher, L.A., Cardiac risk stratification for noncardiac surgery: update from the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 guidelines. *Cleve Clin J Med*, 2009. 76 Suppl 4: S9-15.
3. Mangano, D.T., Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology*, 1990. 72(1): 153-84.
4. van Klei, W.A., et al., The value of routine preoperative electrocardiography in predicting myocardial infarction after noncardiac surgery. *Ann Surg*, 2007. 246(2): 165-70.
5. Gilbert, K., B.J. Larocque, and L.T. Patrick, Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med*, 2000. 133(5): 356-9.
6. Kertai, M.D., et al., A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery. *Heart*, 2003. 89(11): 1327-34.
7. Vanzetto, G., et al., Additive value of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery. *Am J Cardiol*, 1996. 77(2): 143-8.
8. Lacroix, H., et al., The value of dipyridamole thallium scintigraphy and dobutamine stress echocardiography as predictors of cardiac complications following reconstruction of the abdominal aorta. *Int Angiol*, 2000. 19(3): 231-6.
9. Clerico, A., et al., Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011. 301(1): p. H12-20.
10. Levin, E.R., D.G. Gardner, and W.K. Samson, Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 1998. 339(5): p. 321-8.
11. Goetze, J.P., et al., Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J*, 2003. 17(9): 1105-7.
12. Kelly, C. and S. Washington, B-type natriuretic peptide for predicting morbidity and mortality after non-cardiac surgery. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2013. 74(10): 598.
13. Gibson, S.C., et al., B-type natriuretic peptide predicts cardiac morbidity and mortality after major surgery. *Br J Surg*, 2007. 94(7): 903-9.
14. Cuthbertson, B.H., et al., Utility of B-type natriuretic peptide in predicting medium-term mortality in patients undergoing major non-cardiac surgery. *Am J Cardiol*, 2007. 100(8): 1310-3.
15. Dernellis, J. and M. Panaretou, Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: brain natriuretic peptide in 1590 patients. *Heart*, 2006. 92(11): 1645-50.
16. Rodseth, R.N., et al., The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 58(5): p. 522-9.
17. Payne, C.J., et al., B-type natriuretic peptide predicts long-term survival after major non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 2011. 107(2): 144-9.
18. Karthikeyan, G., et al., Is a pre-operative brain natriuretic peptide or N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurement an independent predictor of adverse cardiovascular outcomes within 30 days of noncardiac surgery? A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(17): 1599-606.
19. Kim, S.E., et al., Utility of B-type natriuretic Peptide for predicting perioperative cardiovascular events in patients without history of cardiovascular disease undergoing major non-cardiac surgery. *Korean Circ J*, 2011. 41: 11-5.
20. James, S., et al., Comparison of the prognostic accuracy of scoring systems, cardiopulmonary exercise testing, and plasma biomarkers: a single-centre observational pilot study. *Br J Anaesth*, 2014. 112(3): 491-7.
21. Lee, T.H., et al., Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 1999. 100(10): 1043-9.
22. Gupta, P.K., et al., Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery. *Circulation*, 2011. 124(4): 381-7.
23. Haynes, A.B., et al., Surgical outcome measurement for a global patient population: validation of the Surgical Apgar Score in 8 countries. *Surgery*, 2011. 149(4): 519-24.
24. Rodseth, R.N., et al., The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2014. 63(2): 170-80.
25. Young, Y.R., et al., Predictive value of plasma brain natriuretic peptide for postoperative cardiac complications--a systemic review and meta-analysis. *J Crit Care*, 2014. 29(4): 696 e1-10.
26. Ryding, A.D., et al., Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*, 2009. 111(2): 311-9.
27. Cuthbertson, B.H., 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(2): 170-6.
28. Wei, T., et al., Plasma BNP levels are determined by the severity of left ventricular systolic dysfunction but not the types of underlying heart disease. *Acta Cardiol*, 2005. 60(3): 303-6.
29. Fellahi, J.L., et al., Does preoperative B-type natriuretic peptide better predict adverse outcome and prolonged length of stay than the standard European System for Cardiac Operative Risk Evaluation after cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2011. 25(2): 256-62.

### 3. Données préliminaires : ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

#### 3.1. Les complications cardiovasculaires (CCV) postopératoires

On estime à plus de 230 millions le nombre d'interventions chirurgicales majeures réalisées annuellement dans le monde [1], étant pour la grande majorité des chirurgies adultes non cardiaques. Ces actes chirurgicaux sont entachés d'un risque de CCV variable, risque évalué en fonction du terrain, et pouvant aller de moins de 5% à plus de 15% selon les patients [2-3].

Les CCV postopératoires regroupent les CCV comme la mort de cause cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, le syndrome coronarien aigu (SCA), l'ischémie myocardique, l'angor instable, l'OAP, l'arythmie ventriculaire sévère, l'HTA [4-6]. Malgré les progrès de l'évaluation préopératoire du risque cardiovasculaire, les CCV majeures concernent toujours environ 1% de toutes les interventions chirurgicales[7]. Elles sont la première cause de décès péri-opératoire [5, 8].

#### 3.2. Évaluation préopératoire du risque cardiovasculaire

##### 3.2.1. Les scores cliniques

L'évaluation cardiovasculaire préopératoire a pour but d'apprécier le risque opératoire pour élaborer un schéma thérapeutique visant à diminuer la mortalité et les CCV péri-opératoires. Plusieurs scores cliniques ont été proposés, avec afin de tenter de chiffrer ce risque.

Le score de Goldman validé en 1977 en chirurgie générale et celui modifié par Detsky en 1986 sont deux scores qui sous-estiment le risque péri-opératoire dans les populations à haut risque, par exemple en chirurgie vasculaire [9] (Annexe 1).

Le score de l'ASA (The American Society of Anesthesiologists Score) (Annexe2), bien qu'en grande partie subjectif, a une bonne sensibilité pour prédire le risque de décès et de complications majeures non fatales dans la population générale. Il est par contre moins performant que d'autres scores pour la prédiction des complications cardiaques [10].

L'American College of Cardiology et l'American Heart Association ont développé un algorithme de stratification du risque péri-opératoire dans la mise à jour de leurs recommandations en 2002, en utilisant une classification des facteurs de risque cliniques en majeurs, intermédiaires et mineurs [2] (Annexe 3).

Le *Revised Cardiac Index* de Lee (Annexe 4) a été validé dans une cohorte prospective de 2 893 patients. Il est le plus performant des scores prédictifs [11] recommandés par l'ACC/AHA.

Le calculateur NSQIP (Annexe 5) est un outil d'évaluation du risque développé à partir d'une étude sur 1 414 006 patients de 393 hôpitaux [12]. Sa performance en termes de prédiction de la morbidité et mortalité postopératoire a été prouvée notamment pour l'IDM per- et postopératoire [13]. L'utilisation de cet outil peut participer également à diminuer le nombre de complications, améliorer les pratiques et réduire les coûts de santé.

De nombreux calculateurs de risque cardiovasculaire sont actuellement disponibles, cependant leur degré de concordance est faible (67%), puisqu'un même patient est classé dans 2 catégories différentes (risque bas, modéré ou élevé) dans un tiers des cas. Au sein de la même catégorie, le risque de mortalité varie de 1 à 5 selon le calculateur utilisé. La variabilité est d'autant plus grande que le risque est plus élevé. De fait, la performance des calculateurs n'améliore guère celle du jugement clinique, qui n'est, elle aussi, pertinente que dans 60 à 70% des cas [14].

### 3.2.2. L'intervention chirurgicale

Le risque lié à l'opération varie en fonction de sa « lourdeur », de sa durée et des altérations hémodynamiques ou volémiques qui lui sont associées. On peut classer les interventions chirurgicales en trois catégories de risque (majeur, intermédiaire et mineur) [15] (Annexe 6).

D'autre part, certains facteurs per opératoires sont des prédicteurs indépendants des accidents cardiaques postopératoires au même titre que les facteurs de risque cliniques préopératoires [7]: une durée opératoire > 3,8 heures; la transfusion de > 1 culot globulaire; un épisode d'hypotension artérielle (pression moyenne < 50 mm Hg ou abaissée de > 40%); un épisode de tachycardie > 100 bat/min.

Le score APGAR chirurgical (Annexe 7) est dérivé de trois variables peropératoires indépendantes liées aux complications postopératoires graves à trente jours et/ou au décès : la perte sanguine estimée, la pression artérielle moyenne minimale, la fréquence cardiaque la plus basse. Ces trois variables ont été extraites après étude d'une dizaine de variables dans une population de 4119 patients opérés de chirurgie non cardiaque [16]. Plusieurs études ont montré que le score APGAR chirurgical permet de stratifier le risque de complications et de mortalité postopératoires [17].

### 3.3. Le peptide cérébral natriurétique (BNP)

Le peptide cérébral natriurétique ou Brain Natriuretic Peptide (BNP), est un polypeptide de 32 acides aminés ayant une action hormonale. Il a été découvert pour la première fois en 1988 dans le cerveau du porc [18] d'où son appellation peptide cérébral natriurétique.

Le BNP est retrouvé dans le système nerveux central, le poumon, la thyroïde, la rate, l'intestin, les ovaires et l'utérus mais sa synthèse est essentiellement d'origine cardiaque [19]. Dans les conditions normales et pathologiques, sa sécrétion est presque totalement d'origine ventriculaire gauche, essentiellement parce que le ventricule gauche (VG) est beaucoup plus volumineux que le ventricule droit.

Le BNP est sécrété en réponse et proportionnellement à un étirement des myocytes, une dilatation ou une augmentation de pression ventriculaire [20].

Le pré-pro BNP est son précurseur inactif de 134 acides aminés. Il est clivé par une peptidase dans le réticulum en un peptide signal (26 AA) et en pro-BNP (108 AA), forme de stockage du BNP. Lors d'une surcharge en volume ou en pression, le pro-BNP est scindé en deux parties dans l'appareil de Golgi: l'inactif N-terminal pro BNP (76 AA) et le BNP (32 AA) qui lui a une activité endocrinologique [21].

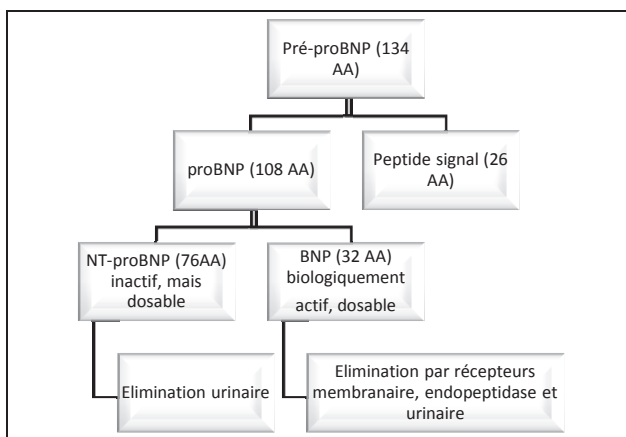


Figure 1 : Synthèse du brain natriuretic peptide

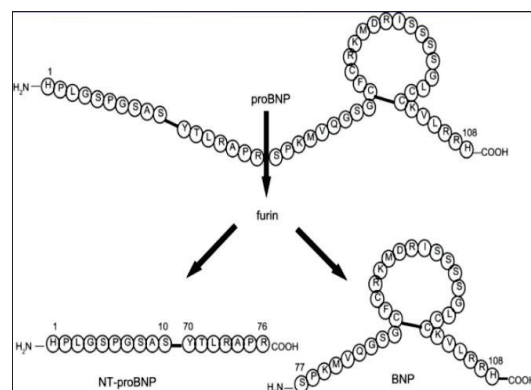


Figure 2 : Clivage du pro BNP en NTproBNP et BNP actif, d'après Hall C. European Journal of Heart Failure. 2004 ; volume 6 : 257-60

Le BNP a une structure en anneau de 17 AA avec un pont entre deux résidus cystéines. Il est très peu stocké et sa demi-vie est d'environ 20 min. Son élimination est assurée d'une part, par fixation à des récepteurs transmembranaires (récepteurs NPR-C) [22] suivie d'une endocytose et d'une dégradation, et d'autre part, par dégradation enzymatique par une endopeptidase neutre, métallo-enzyme zinc, qui l'hydrolyse [23].

### 3.3.1. Rôle physiologique

Contrairement au pro BNP et au NT-pro BNP ne semblant pas avoir d'action physiologique significative [24], le BNP agit par l'intermédiaire de neuropeptides récepteurs (NPR) de type A, B ou C présents dans les tissus cibles. La fixation sur ces récepteurs spécifiques active notamment la guanylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation du GMP cyclique intracellulaire, second messenger induisant des cascades enzymatiques aboutissant à divers effets :

- Rénaux : augmentation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire, de la diurèse ; augmentation de l'élimination urinaire de sodium, de potassium, de calcium, de magnésium, de chlorure et de phosphate.

- Vasculaires : vasodilatation artériolaire et diminution de la pression artérielle ; diminution du tonus sympathique (action centrale) [25] ; diminution de la réactivité vasculaire aux agents vasoconstricteurs ; vasodilatation des artères afférentes des glomérules rénaux et vasoconstriction des artères efférentes ; vasodilatation pulmonaire (action antagoniste sur la sécrétion d'endothéline-1 puissant vasoconstricteur artériel pulmonaire).

- Hormonaux: diminution de la sécrétion de rénine et d'aldostérone et peut-être de l'hormone antidiurétique (effets opposés à ceux de l'angiotensine II) ; inhibition de la sécrétion d'ACTH.

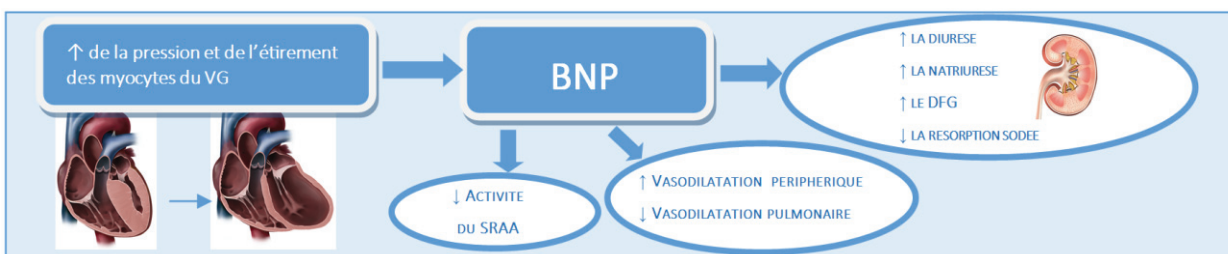


Figure 4 : Effets physiologiques du BNP. Action rénale, vasculaire et hormonale.

Le BNP augmente donc la filtration glomérulaire, la diurèse et la natriurèse ce qui diminue les résistances vasculaires systémiques et le volume plasmatique, protégeant ainsi le cœur du surcroît de volume.

### 3.3.2. Les facteurs influençant sa concentration

- Variations physiologiques :

Le taux plasmatique de BNP s'élève avec l'âge au-delà de 45 ans (probablement secondairement à l'hypertrophie ventriculaire gauche physiologique des sujets âgés) et est légèrement plus élevé chez les femmes [26-27]. Le traitement hormono-substitutif de la ménopause peut également légèrement augmenter sa concentration [28]. Le taux de BNP est inversement corrélé à l'IMC (diminution de la libération cardiaque du BNP) [29]. On observe une augmentation très modérée du BNP chez les insuffisants rénaux [30].

La sécrétion de BNP est pulsatile c'est pourquoi chez les sujets sains ou insuffisants cardiaques stables on peut observer une variation intra-individuelle de 30 à 50%, d'une semaine à l'autre, d'un jour à l'autre ou au cours de la journée [31]. C'est pourquoi, lors du suivi d'un patient, nous devons tenir compte des variations importantes de valeurs de BNP (>50%) [32].

- Variations et pathologies :

En pratique, le BNP s'élève le plus souvent lorsqu'il existe une insuffisance cardiaque aiguë [33], mais aussi en cas de SCA, d'hypertension artérielle avec hypertrophie ventriculaire gauche, d'HTAP [34].

Enfin, il peut être également augmenté en cas de valvulopathies, hypertension artérielle pulmonaire primitive, cirrhose hépatique, hyperthyroïdie, maladie de Cushing, insuffisance rénale, hypoxie et tumeurs cérébrales.

D'autres pathologies sont responsables d'une élévation du BNP de façon plus anecdotique : le sepsis sévère [35], l'hémorragie méningée [36-37], l'hypertension artérielle pulmonaire aiguë ou chronique, possiblement par sa répercussion sur le ventricule droit [38-39].

### 3.4. Justification de l'étude

L'évaluation préopératoire du risque de complications cardiovasculaires est difficile. L'examen clinique associé à l'électrocardiogramme et les scores d'évaluation cardiaque ont une faible valeur prédictive [40-41]. Les examens non invasifs plus spécialisés comme l'échocardiographie de stress, améliorent la prédiction du risque cardiovasculaire [42-44] mais sont plus coûteux, moins facilement réalisables en routine et réservés à des populations sélectionnées à risque.

Le BNP est une hormone connue pour être sécrétée par les cardiomyocytes ventriculaires en réponse à de multiples stimuli physiologiques comme l'ischémie, la distension myocardique, l'inflammation et d'autres stimuli endocrines [45-47]. C'est un puissant facteur prédictif d'événements cardiovasculaires majeurs et de décès en général [48].

Plusieurs études prospectives ont déjà montré qu'un dosage préopératoire isolé de BNP est un facteur prédictif fiable, et indépendant du risque de survenue de complications cardiovasculaires graves et/ou de mortalité post opératoire après chirurgie non cardiaque [49-54] et ce même chez les patients sans antécédent cardiovasculaire [55]. Sa valeur pronostique s'avère supérieure au score ASA et à l'index de risque cardiaque de Goldman révisé par Lee [56] qui est le plus performant des scores prédictifs [11], recommandé par l'ACC/AHA.

De plus le calculateur de risque NSQIP est plus performant que l'index de risque de Lee sauf pour les patients de chirurgie vasculaire. Cependant, il ne prédit pas le risque de certaines complications cardiovasculaires importantes pour le clinicien comme l'OAP ou le BAV complet car ces variables ne sont pas incluses dans la base de données NSQIP. Le NSQIP et l'index de risque de Lee sont donc des modèles pronostiques complémentaires [57]. Le dosage de BNP préopératoire n'a jamais été comparé au NSQIP dans la prédiction du risque cardiovasculaire.

Plusieurs études ont montré l'efficacité du score APGAR chirurgical dans la prédiction des CCV postopératoires [17]. Il permettrait également de diriger les patients à risque vers une prise en charge en service de soins intensifs ou de pratiquer chez des patients sélectionnés des dosages de troponine et BNP postopératoires systématiques [57]. Son efficacité n'a jamais été confrontée à celle du BNP préopératoire.

Malgré l'aspect parfois subjectif, complexe ou même décevant de l'application individuelle des scores cliniques et la forte valeur prédictive, le caractère simple, économique, objectif, facilement disponible au lit du patient des dosages sanguins de BNP, son utilisation pour l'évaluation et la quantification du risque cardiaque péri opératoire n'est pas encore réalisée, ni recommandée dans la pratique clinique quotidienne [58].

De récentes revues de la littérature [59-61] confirment l'intérêt de ce dosage et nous amènent à comprendre pourquoi l'utilisation routinière préopératoire du BNP peut être compliquée. En effet, en pratique, nous ne savons pas quel est le moment le plus opportun pour le dosage préopératoire du BNP. Certains le réalisent pendant la consultation anesthésique, d'autres la veille de l'intervention, ou même ne précisent pas le moment exact de prélèvement préopératoire. Le seuil de BNP identifiant les patients à risque est aussi très disparate selon les études car elles n'utilisent pas les mêmes méthodes et/ou appareils de dosage [59-61].

Dans la littérature, le BNP préopératoire est prédictif des complications cardiovasculaires postopératoires, mais moins performant que le BNP postopératoire. Cependant les études ne précisent pas le moment optimal de détermination préopératoire (J-1 ou avant ?). De fait, la performance du BNP postopératoire est considérée supérieure à celle du BNP préopératoire sans que la variabilité du délai préopératoire de détermination du BNP n'ait été prise en compte. Une étude préliminaire dans notre centre a montré que le BNP préopératoire immédiat (J-1) serait plus performant que le BNP préopératoire réalisé dans les semaines préopératoires plus à distance de la chirurgie [62].

L'intérêt d'un dosage de BNP préopératoire serait de pouvoir agir de manière préventive, et ce dès la période préopératoire afin de proposer au patient des stratégies de prise en charge permettant réduire les complications.

#### HYPOTHÈSES DE LA RECHERCHE

Le but de notre travail est de montrer que le BNP dosé à J-1 est plus performant que le BNP dosé plusieurs jours avant l'intervention et aussi efficace que le BNP à J+1, et d'autre part qu'il permet de prédire les événements cardiovasculaires de manière plus sensible et spécifique que les différents scores de prédiction du risque cardiovasculaires classiques.

#### 3.5. Références bibliographiques

1. Weiser, T.G., et al., *An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data*. Lancet, 2008. **372**(9633): p. 139-44.
2. Eagle, K.A., et al., *ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery--executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1996 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery)*. Circulation, 2002. **105**(10): p. 1257-67.
3. Devereaux, P.J., et al., *Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk*. CMAJ, 2005. **173**(6): p. 627-34.
4. Mangano, D.T., *Perioperative cardiac morbidity--epidemiology, costs, problems, and solutions*. West J Med, 1994. **161**(1): p. 87-9.
5. Mangano, D.T., *Perioperative cardiac morbidity*. Anesthesiology, 1990. **72**(1): p. 153-84.
6. Goldman, L., *Cardiac risks and complications of noncardiac surgery*. Ann Intern Med, 1983. **98**(4): p. 504-13.
7. Kheterpal, S., et al., *Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery*. Anesthesiology, 2009. **110**(1): p. 58-66.
8. Fleisher, L.A., *Cardiac risk stratification for noncardiac surgery: update from the American College of Cardiology/American Heart Association 2007 guidelines*. Cleve Clin J Med, 2009. **76 Suppl 4**: p. S9-15.

9. Potyk, D. and P. Raudaskoski, *Preoperative cardiac evaluation for elective noncardiac surgery*. Arch Fam Med, 1998. **7**(2): p. 164-73.
10. Palda, V.A. and A.S. Detsky, *Perioperative assessment and management of risk from coronary artery disease*. Ann Intern Med, 1997. **127**(4): p. 313-28.
11. Lee, T.H., et al., *Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery*. Circulation, 1999. **100**(10): p. 1043-9.
12. Hall, B.L., et al., *Does surgical quality improve in the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program: an evaluation of all participating hospitals*. Ann Surg, 2009. **250**(3): p. 363-76.
13. Gupta, P.K., et al., *Development and validation of a risk calculator for prediction of cardiac risk after surgery*. Circulation, 2011. **124**(4): p. 381-7.
14. Allan, G.M., et al., *Agreement among cardiovascular disease risk calculators*. Circulation, 2013. **127**(19): p. 1948-56.
15. Chassot, P.G., A. Delabays, and D.R. Spahn, *Preoperative evaluation of patients with, or at risk of, coronary artery disease undergoing non-cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2002. **89**(5): p. 747-59.
16. Regenbogen, S.E., et al., *Utility of the surgical apgar score: validation in 4119 patients*. Arch Surg, 2009. **144**(1): p. 30-6; discussion 37.
17. Haynes, A.B., et al., *Surgical outcome measurement for a global patient population: validation of the Surgical Apgar Score in 8 countries*. Surgery, 2011. **149**(4): p. 519-24.
18. Sudoh, T., et al., *A new natriuretic peptide in porcine brain*. Nature, 1988. **332**(6159): p. 78-81.
19. Mukoyama, M., et al., *Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide*. J Clin Invest, 1991. **87**(4): p. 1402-12.
20. Halim, S.A., L.K. Newby, and E.M. Ohman, *Biomarkers in cardiovascular clinical trials: past, present, future*. Clin Chem, 2012. **58**(1): p. 45-53.
21. Sudoh, T., et al., *Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor for human brain natriuretic peptide*. Biochem Biophys Res Commun, 1989. **159**(3): p. 1427-34.
22. Maack, T., *Receptors of atrial natriuretic factor*. Annu Rev Physiol, 1992. **54**: p. 11-27.
23. Stoupakis, G. and M. Klapholz, *Natriuretic peptides: biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure*. Heart Dis, 2003. **5**(3): p. 215-23.
24. Heublein, D.M., et al., *Immunoreactivity and guanosine 3',5'-cyclic monophosphate activating actions of various molecular forms of human B-type natriuretic peptide*. Hypertension, 2007. **49**(5): p. 1114-9.
25. Brunner-La Rocca, H.P., et al., *Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(5): p. 1221-7.
26. Redfield, M.M., et al., *Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(5): p. 976-82.
27. Costello-Boerrigter, L.C., et al., *Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(2): p. 345-53.
28. Maffei, S., et al., *Increase in circulating levels of cardiac natriuretic peptides after hormone replacement therapy in postmenopausal women*. Clin Sci (Lond), 2001. **101**(5): p. 447-53.
29. Das, S.R., et al., *Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study*. Circulation, 2005. **112**(14): p. 2163-8.
30. McCord, J., et al., *Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels*. Arch Intern Med, 2004. **164**(20): p. 2247-52.
31. Bruins, S., et al., *High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure*. Clin Chem, 2004. **50**(11): p. 2052-8.
32. Wu, A.H., *Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results*. Am Heart J, 2006. **152**(5): p. 828-34.
33. Dao, Q., et al., *Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting*. J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(2): p. 379-85.
34. Nishikimi, T., K. Kuwahara, and K. Nakao, *Current biochemistry, molecular biology, and clinical relevance of natriuretic peptides*. J Cardiol, 2011. **57**(2): p. 131-40.
35. Papanikolaou, J., et al., *New insights into the mechanisms involved in B-type natriuretic peptide elevation and its prognostic value in septic patients*. Crit Care, 2014. **18**(3): p. R94.
36. Tomida, M., et al., *Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage*. Stroke, 1998. **29**(8): p. 1584-7.
37. Sviri, G.E., et al., *Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage*. Acta Neurochir Suppl, 2001. **77**: p. 41-3.



38. Nagaya, N., et al., *Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1998. **31**(1): p. 202-8.
39. Lang, C.C., et al., *Elevated levels of brain natriuretic peptide in acute hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Sci (Lond), 1992. **83**(5): p. 529-33.
40. van Klei, W.A., et al., *The value of routine preoperative electrocardiography in predicting myocardial infarction after noncardiac surgery*. Ann Surg, 2007. **246**(2): p. 165-70.
41. Gilbert, K., B.J. Larocque, and L.T. Patrick, *Prospective evaluation of cardiac risk indices for patients undergoing noncardiac surgery*. Ann Intern Med, 2000. **133**(5): p. 356-9.
42. Kertai, M.D., et al., *A meta-analysis comparing the prognostic accuracy of six diagnostic tests for predicting perioperative cardiac risk in patients undergoing major vascular surgery*. Heart, 2003. **89**(11): p. 1327-34.
43. Vanzetto, G., et al., *Additive value of thallium single-photon emission computed tomography myocardial imaging for prediction of perioperative events in clinically selected high cardiac risk patients having abdominal aortic surgery*. Am J Cardiol, 1996. **77**(2): p. 143-8.
44. Lacroix, H., et al., *The value of dipyridamole thallium scintigraphy and dobutamine stress echocardiography as predictors of cardiac complications following reconstruction of the abdominal aorta*. Int Angiol, 2000. **19**(3): p. 231-6.
45. Clerico, A., et al., *Thirty years of the heart as an endocrine organ: physiological role and clinical utility of cardiac natriuretic hormones*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **301**(1): p. H12-20.
46. Levin, E.R., D.G. Gardner, and W.K. Samson, *Natriuretic peptides*. N Engl J Med, 1998. **339**(5): p. 321-8.
47. Goetze, J.P., et al., *Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia*. FASEB J, 2003. **17**(9): p. 1105-7.
48. Wang, T.J., et al., *Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death*. N Engl J Med, 2004. **350**(7): p. 655-63.
49. Kelly, C. and S. Washington, *B-type natriuretic peptide for predicting morbidity and mortality after non-cardiac surgery*. Br J Hosp Med (Lond), 2013. **74**(10): p. 598.
50. Gibson, S.C., et al., *B-type natriuretic peptide predicts cardiac morbidity and mortality after major surgery*. Br J Surg, 2007. **94**(7): p. 903-9.
51. Cuthbertson, B.H., et al., *Utility of B-type natriuretic peptide in predicting medium-term mortality in patients undergoing major non-cardiac surgery*. Am J Cardiol, 2007. **100**(8): p. 1310-3.
52. Dernellis, J. and M. Panaretou, *Assessment of cardiac risk before non-cardiac surgery: brain natriuretic peptide in 1590 patients*. Heart, 2006. **92**(11): p. 1645-50.
53. Rodseth, R.N., et al., *The predictive ability of pre-operative B-type natriuretic peptide in vascular patients for major adverse cardiac events: an individual patient data meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(5): p. 522-9.
54. Payne, C.J., et al., *B-type natriuretic peptide predicts long-term survival after major non-cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2011. **107**(2): p. 144-9.
55. Kim, S.E., et al., *Utility of B-type natriuretic Peptide for predicting perioperative cardiovascular events in patients without history of cardiovascular disease undergoing major non-cardiac surgery*. Korean Circ J, 2011. **41**(1): p. 11-5.
56. James, S., et al., *Comparison of the prognostic accuracy of scoring systems, cardiopulmonary exercise testing, and plasma biomarkers: a single-centre observational pilot study*. Br J Anaesth, 2014. **112**(3): p. 491-7.
57. Kristensen, S.D. and J. Knuuti, *New ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management*. Eur Heart J, 2014. **35**(35): p. 2344-5.
58. Girard, C. *Biomarqueurs cardiaques périopératoires*. 2009 [cited Elsevier Masson Available from: [http://new.sfar.org/acta/dossier/2009/med\\_B978-2-8101-0173-3.c0030.html](http://new.sfar.org/acta/dossier/2009/med_B978-2-8101-0173-3.c0030.html)].
59. Rodseth, R.N., et al., *The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(2): p. 170-80.
60. Young, Y.R., et al., *Predictive value of plasma brain natriuretic peptide for postoperative cardiac complications--a systemic review and meta-analysis*. J Crit Care, 2014. **29**(4): p. 696 e1-10.
61. Ryding, A.D., et al., *Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis*. Anesthesiology, 2009. **111**(2): p. 311-9.
62. Bonciu, M., *The late preoperative (abdominal and/or pelvic surgery) B-type natriuretic peptide predicts severe postoperative cardiac events in patients with high cardiovascular risk*. European Journal of Anaesthesiology, 2010. **27** (47).

## 4. Annexes

### Annexe 1: Score de Goldman et Score de Goldman modifié par Detsky

Score de Goldman

<p>Turgescence jugulaire          IDM &lt; 6 mois          Rythme non sinusal          &gt; 5 ESV/ min          Age &gt; 70 ans          Chirurgie en urgence          RA significatif          Intervention intra péritonéal, intrathoracique ou aortique          Alitement prolongé pré op          Hypoxie, hypercapnie, hypoK+, acidose, insuf. Hépatique ou rénale</p>
--

Le score de Goldman modifié par Detsky introduit les critères d'angor, d'antécédent d'infarctus du myocarde, d'antécédent d'œdème pulmonaire et le type de chirurgie.

### Annexe 2: Score ASA

SCORE ASA	
Etat de santé du patient	Score
Patient sain, en bonne santé, C'est-à-dire sans atteinte organique, physiologique, biochimique ou psychique.	1
Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction, par exemple : légère hypertension, anémie, bronchite chronique légère.	2
Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité, par exemple : angine de poitrine modérée, diabète, hypertension grave, décompensation cardiaque débutante	3
Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante, et qui met en jeu le pronostic vital, par exemple : angine de poitrine au repos, insuffisance systémique prononcée (pulmonaire, rénale, hépatique, cardiaque...)	4
Patient moribond dont l'espérance de vie ne dépasse pas 24 h, avec ou sans intervention chirurgicale	5

### Annexe 3 : Critères cliniques de risque cardiovasculaire péri opératoire de l'American College of Cardiology et de l'American Heart Association

MAJEUR (>15%)	INTERMEDIAIRE (5 à 15%)	MINEUR (<5%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Syndrôme coronarien instable:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-IDM aigu ou récent avec évidence de risque ischémique</li> <li>-Angor instable ou sévère (III-IV)</li> </ul> </li> <li>•<b>Insuffisance cardiaque décompensée</b></li> <li>•<b>Arythmie significative</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-BAV de haut grade</li> <li>-Arythmie ventriculaire sévère</li> <li>-Arythmie supraventriculaire avec fréquence ventriculaire non contrôlée</li> </ul> </li> <li>•<b>Pathologie valvulaire sévère</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Angor léger I ou II</b></li> <li>•<b>IDM ancien ou onde Q</b></li> <li>•<b>Insuffisance cardiaque compensée</b></li> <li>•<b>Diabète (++) insulino-dépendant)</b></li> <li>•<b>Insuffisance rénale chronique</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Age avancé</b></li> <li>•<b>ECG anormal (HVG, BBG, anomalie de ST-T)</b></li> <li>•<b>Rythme autre que sinusal</b></li> <li>•<b>Capacité fonctionnelle faible</b></li> <li>•<b>Antécédent d'AVC</b></li> <li>•<b>HTA non contrôlée (&gt;grade 3)</b></li> </ul>

IDM\* aigu : dans les 7 jours. IDM récent\* : plus de 7 jours et ≤ à 30 jours. \*\*: HTA non contrôlée : PAS ≥ 180 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg. HVG: hypertrophie ventriculaire gauche ; BBG : bloc de branche gauche ;FA : fibrillation auriculaire.

## Annexe 4: Revised Cardiac Risk Index (RCRI), score de Lee

Chaque facteur de risque vaut un point :

1. Chirurgie à haut risque : intra péritonéale, intra thoracique, vasculaire (supra-inguinal)
2. Antécédent de maladie coronarienne (infarctus, ECG d'effort positif, douleur thoracique évocatrice, prise de dérivés nitrés, ondes Q pathologiques sur ECG de repos)
3. Antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (décompensation cardiaque, œdème pulmonaire, dyspnée paroxystique nocturne, crépitations bilatéraux ou galop B3, redistribution vasculaire pulmonaire à la radiographie)
4. Antécédent d'accident vasculaire cérébral
5. Antécédent de diabète insulino-dépendant
6. Antécédent d'insuffisance rénale, > 2mg/dl soit 177µmol/L

Risque d'évènements cardiaques majeurs (infarctus du myocarde, œdème pulmonaire, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque, bloc complet) :

0 point : 0.4%

1 point : 0.9%

2 points : 6.6%

3 points ou plus : 11%

Le risque est considéré comme faible quand score=0, moyen quand score=1, élevé quand score ≥ 2.

## Annexe 5 : Calculateur de risque NSQIP

### Enter Patient and Surgical Information

**Procedure**  Clear

Begin by entering the procedure name or CPT code. One or more procedures will appear below the procedure box. You will need to click on the desired procedure to properly select it. You may also search using two words (or two partial words) by placing a '+' in between, for example: "cholecystectomy+cholangiography"

Reset All Selections

**Are there other potential appropriate treatment options?**  Other Surgical Options  Other Non-operative options  None

*Please enter as much of the following information as you can to receive the best risk estimates. A rough estimate will still be generated if you cannot provide all of the information below.*

Age Group	<input type="text" value="Under 65 years"/>	Diabetes	<input type="text" value="None"/>
Sex	<input type="text" value="Female"/>	Hypertension requiring medication	<input type="text" value="No"/>
Functional status	<input type="text" value="Independent"/>	Previous cardiac event	<input type="text" value="No"/>
Emergency case	<input type="text" value="No"/>	Congestive heart failure in 30 days prior to surgery	<input type="text" value="No"/>
ASA class	<input type="text" value="I - Healthy patient"/>	Dyspnea	<input type="text" value="None"/>
Wound class	<input type="text" value="Clean"/>	Steroid use for chronic condition	<input type="text" value="No"/>
Ascites within 30 days prior to surgery	<input type="text" value="No"/>	Current smoker within 1 year	<input type="text" value="No"/>
Systemic sepsis within 48 hours prior to surgery	<input type="text" value="None"/>	History of severe COPD	<input type="text" value="No"/>
Ventilator dependent	<input type="text" value="No"/>	Dialysis	<input type="text" value="No"/>
Disseminated cancer	<input type="text" value="No"/>	Acute Renal Failure	<input type="text" value="No"/>
BMI Calculation:	Height (in) <input type="text"/>	Weight (lbs) <input type="text"/>	

## Annexe 6: Risque cardiovasculaire lié à la chirurgie

Chirurgie à haut risque	Chirurgie à risque intermédiaire	Chirurgie à faible risque
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgie « majeure » en urgence (surtout chez la personne âgée).</li> <li>• Chirurgie vasculaire majeure (aorte) et vasculaire périphérique.</li> <li>• Les interventions prolongées (&gt; 5 heures) avec pertes sanguines significatives et importantes variations hémodynamiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endartériectomie carotidienne et chirurgie « tête et cou »</li> <li>• Chirurgie intrapéritonéale et intrathoracique</li> <li>• Chirurgie orthopédique et prostatique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Procédures endoscopiques et superficielles</li> <li>• Chirurgie de cataracte</li> <li>• Chirurgie du sein</li> </ul>

## Annexe 7: Apgar chirurgical

	0 point	1 point	2 points	3 points	4 points
Pertes sanguines estimées (mL)	> 1000	601-1000	101-600	< 100	
PAM la plus basse (mmHg)	< 40	40-54	55-69	> 70	
Fréquence cardiaque la plus basse (bpm)	> 85	76-85	66-75	56-65	< 55

bpm : battements par minute ; PAM : pression artérielle moyenne.  
La survenue d'une brady-arythmie, incluant un bloc sinusal, un bloc auriculoventriculaire ou un rythme d'échappement jonctionnel ou ventriculaire, une asystolie est également cotée comme 0.

*Surgical outcome measurement for a global patient population: Validation of the Surgical Apgar Score in 8 countries. Mortalité et complications à 30 jours: 7.9% et 33 % pour un score entre 0 et 4, 1.1% et 9.1% pour un score à 7, 0.5% et 3% pour un score à 10.*

## Annexe 8 : Abréviations

AA : Acides Aminés  
 ACFA : Arythmie Cardiaque par Fibrillation Auriculaire  
 AIVOC : Anesthésie Intraveineuse à Objectif de Concentration  
 BAV : Bloc Atrio-Ventriculaire  
 BNP : Brain Natriuretic Peptid, peptide cérébral natriurétique  
 CCV : Complications Cardiovasculaires  
 EP : Embolie Pulmonaire  
 FV : Fibrillation Ventriculaire  
 HTA : Hypertension Artérielle  
 HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire  
 IDM : Infarctus Du Myocarde  
 OAP : Œdème Aigu du Poumon  
 SCA : Syndrome Coronarien Aigu  
 TV : Tachycardie Ventriculaire

## Annexe 9 : Formulaire de non opposition

« Pertinence du BNP préopératoire comme biomarqueur des complications cardiovasculaires postopératoires en chirurgie majeure adulte non cardiaque» 15-PP-10  
Investigateur: Pr Carles  
Service d'Anesthésie – Réanimation / CHU de Nice

### Formulaire d'information et de non opposition

#### À l'attention des patients

Madame, Monsieur,

Je vous remercie de bien vouloir prendre le temps de lire ces informations. Le médecin responsable discutera avec vous de l'ensemble des aspects de cette étude et il est important que vous lui demandiez des explications si quelque chose ne vous paraît pas claire.

Le gestionnaire est le CHU de Nice et l'investigateur principal est le Professeur Carles.

Le Docteur ..... vous propose de participer à une recherche intitulée : « Pertinence du BNP préopératoire comme biomarqueur des complications cardiovasculaires postopératoires en chirurgie majeure adulte non cardiaque» »

#### But de l'étude

Vous allez bénéficier d'une intervention chirurgicale et le BNP est une hormone permettant de prédire des complications au bilan préopératoire. Le but de cette étude est de déterminer le meilleur moment pour doser cette hormone afin de permettre au praticien d'évaluer avec plus de précision, le risque cardiovasculaire post opératoire et de proposer des stratégies de prises en charge adaptées.

#### Déroulement de l'étude

Il est prévu d'inclure 200 patients au CHU de Nice durant 1 an.

Le dosage supplémentaire se fera sur les tubes prélevés lors de votre bilan habituel en consultation anesthésique, le jour de l'intervention et le lendemain de l'intervention.

Le responsable de l'étude vous contactera par téléphone 1 mois, 3 mois et 6 mois après l'intervention pour relever les éventuelles complications cardiovasculaires.

#### Participation

Votre participation à cette recherche est volontaire. Vous êtes libre de refuser d'y participer et vous pourrez quitter l'étude à tout moment sans que cela n'entraîne pour vous de préjudice ou modifie votre relation avec votre médecin pour la poursuite de votre prise en charge habituelle.

#### Modalités administratives

Dans le cadre de la recherche à laquelle le Pr Carles vous propose de participer un traitement informatisé de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. Ces données seront anonymisées et traitées en conformité avec la Loi Informatique et Libertés n°78-17 du 6 janvier 1978. Aucune donnée ne sera identifiante. Conformément aux dispositions de la loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Vous avez le droit de vous opposer ou de retirer votre non-opposition à tout moment, sans avoir à en expliquer les raisons et sans que votre décision influence en quoi que ce soit la qualité des soins que vous recevrez, et sans encourir aucune responsabilité. Vous devrez alors en informer le médecin de l'étude.

#### Coordonnées du (ou des) médecins responsables

Pour toute question concernant l'étude, ainsi que vos droits, vous pourrez contacter : Pr Carles au 04 92 03 60 05

### A remplir par le patient

Nom:

Prénom :

Je m'oppose à ma participation à cette étude

Je ne m'oppose pas à ma participation à cette étude

Date :

Signature :



## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

