

Intérêt des biomarqueurs cardiaques dans l'hémorragie du postpartum



Dr Etienne GAYAT

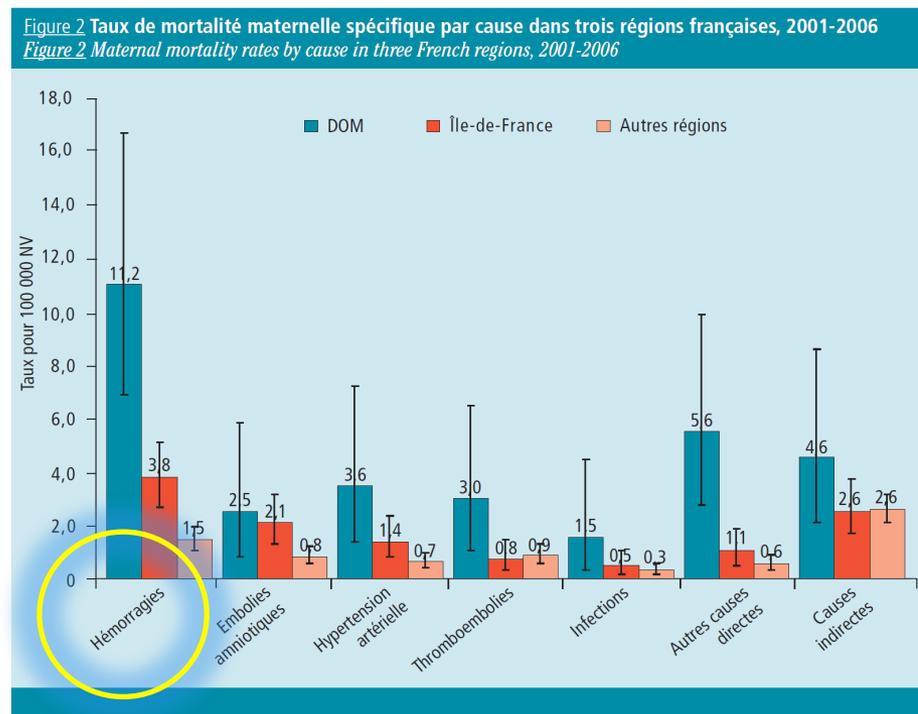
Département d'Anesthésie – Réanimation - SMUR

Hôpitaux Universitaires Saint Louis – Lariboisière – Fernand Widal

Université Paris 7 & INSERM U942

Introduction (1)

- L'hémorragie du post-partum est l'une des premières causes de mortalité maternelle



Introduction (2)

- Dans les pays développés, mortalité liée à l'hémorragie du postpartum très faible
- En revanche, morbidité à court et à moyen terme existe mais est mal connue
 - Récidive lors de grossesse ultérieure
 - Fertilité à distance (hystérectomie)
 - Retentissement cardiaque des formes les plus graves
 - Retentissement psycho-social

Introduction (2)

- Dans les pays développés, mortalité liée à l'hémorragie du postpartum très faible
- En revanche, morbidité à court et à moyen terme mal connue
 - Récidive lors de grossesse ultérieure
 - Fertilité à distance (hystérectomie)
 - **Retentissement cardiaque des formes les plus graves**
 - Retentissement psycho-social

Questions posées

- Existe-t-il un retentissement cardiaque de l'hémorragie du postpartum ?
- Quel est le pronostic à court et moyen terme de ce retentissement cardiaque ?
- Quel est la place des biomarqueurs cardiaques dans ce contexte ?

Qu'est-ce qu'un biomarqueur ?

- « Caractéristique mesurée objectivement (c'est-à-dire avec une précision et une reproductibilité suffisantes) et évaluée comme un indicateur de processus physiologique ou pathologique, ou de l'action des médicaments »
- Plus de 90% des biomarqueurs ne sont utilisés qu'en recherche sans jamais être retrouvés en biologie médicale

A quoi peut servir un biomarqueur ?

- Outil diagnostique
 - Ex: distinguer chez un patient avec une dyspnée ou une insuffisance respiratoire, une cause cardiaque ou non-cardiaque.
- Outil pronostique
 - Ex: prédire la survie à moyen et long terme, la récupération de la fonction cardiaque
- Suivi thérapeutique

Modifications cardiaques physiologiques liées à la grossesse

- Dilatation des 4 cavités cardiaques modérée avec préservation de la fonction systolique (1)
 - Donc, légère augmentation du volume d'éjection systolique

(1) Katz et al « Effects of a natural volume overload state (pregnancy) on left ventricular performance in normal human subjects » in *Circulation*. 1978;58:434-441

- Hypertrophie VG réversible (de 15%)

(2) Simmons et al « Normotensive pregnancy induces a reversible 15% hypertrophy » in *Am J Physiol-HCP* 2002;283:H1627

- Augmentation de la fréquence cardiaque (de 25% en fin de grossesse)

Atteintes cardiaques et hémorragie du postpartum

Cardiomyopathie du postpartum

- Très rare (1 pour 1000 à 1 pour 4000 naissances)
- Altération systolique ventriculaire gauche pouvant être très sévère
- De mauvais pronostic (mortalité variant entre 10 et 30%. Dysfonction souvent persistente)
- Sans rapport direct avec l'hémorragie du postpartum
- Diagnostic d'élimination

Élévation de la troponine I et/ou du BNP lors de l'HPP

- Relativement fréquente
- Associée ou non à modification de fonction ventriculaire et/ou à un retentissement clinique
- Associée à la gravité du choc hémorragique
- Très rarement en rapport avec un véritable infarctus du myocarde

Quels biomarqueurs d'intérêt potentiel dans l'HPP ?

Les peptides natriurétiques

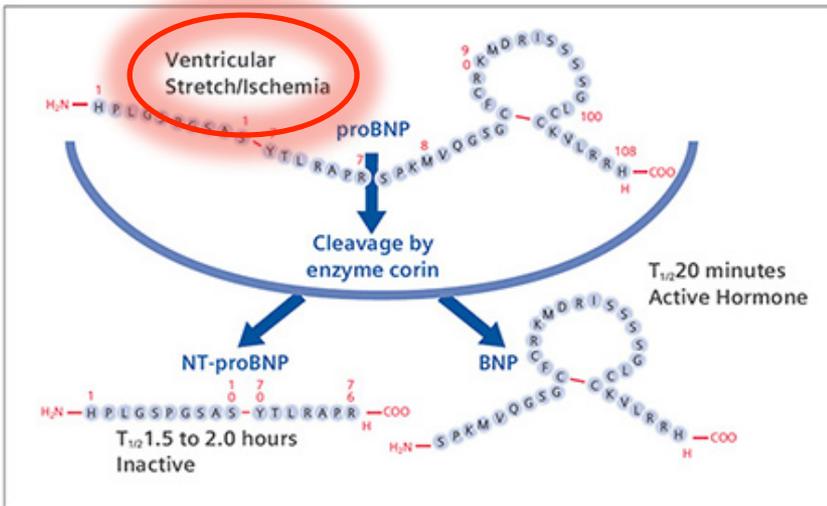
- Brain Natriuretic Peptide (BNP)
- Atrial Natriuretic Peptide (ANP)

Les troponines

- Troponine I ++
- Troponine T

Les peptides natriurétiques

Brain Natriuretic Peptide (BNP)

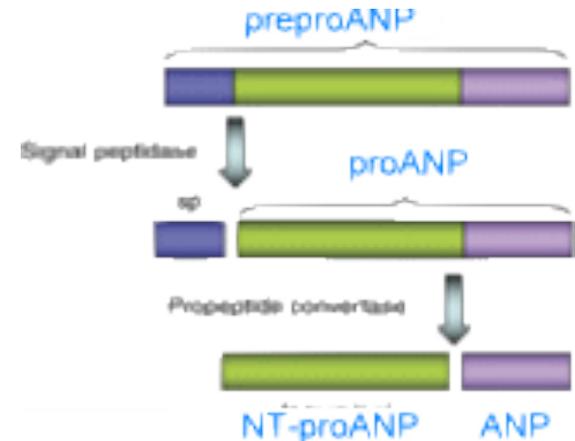


ProBNP molecule cleaved to BNP and NT-proBNP.

- Sécrété en réponse à la dilatation et/ou à l'ischémie ventriculaire
- Largement utilisé pour déterminer de l'origine cardiaque ou non cardiaque d'une dyspnée
- Egalement associé au pronostic de l'insuffisance cardiaque

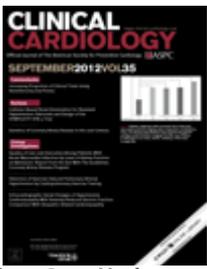
Atrial Natriuretic Peptide (ANP)

- Sécrété au niveau auriculaire en réponse à la dilatation
- Performances moins bonnes pour le diagnostic de dyspnée d'origine cardiaque d'une dyspnée
- Associée au pronostic de l'insuffisance cardiaque congestive



ANP et grossesse

- Très peu de données, et résultats contradictoires
- Augmentation modérée en fin de grossesse, corrélée à la dilatation cavitaire
- Toujours en-dessous des valeurs considérées comme pathologiques

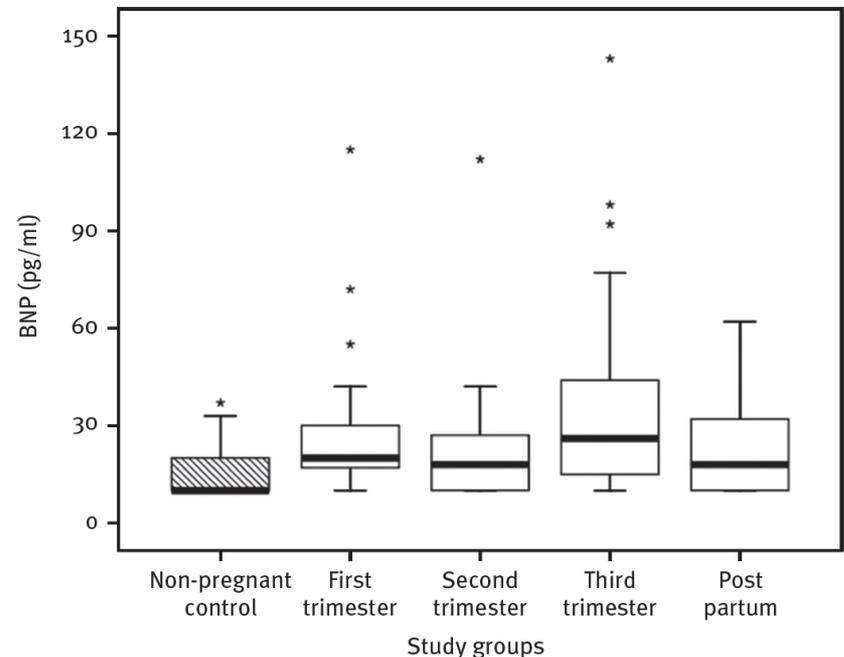


Clin. Cardiol. 32, 8, E60–E62 (2009)

Longitudinal Changes in the B-Type Natriuretic Peptide Levels in Normal Pregnancy and Postpartum

Afshan Batool Hameed, MD; Kenneth Chan, MD; Mark Ghamsary, PhD; Uri Elkayam, MD

- 29 grossesses et 25 contrôles
- Dosage durant la grossesse et en postpartum (4 à 6 semaines)



- Pas de variation cliniquement significative

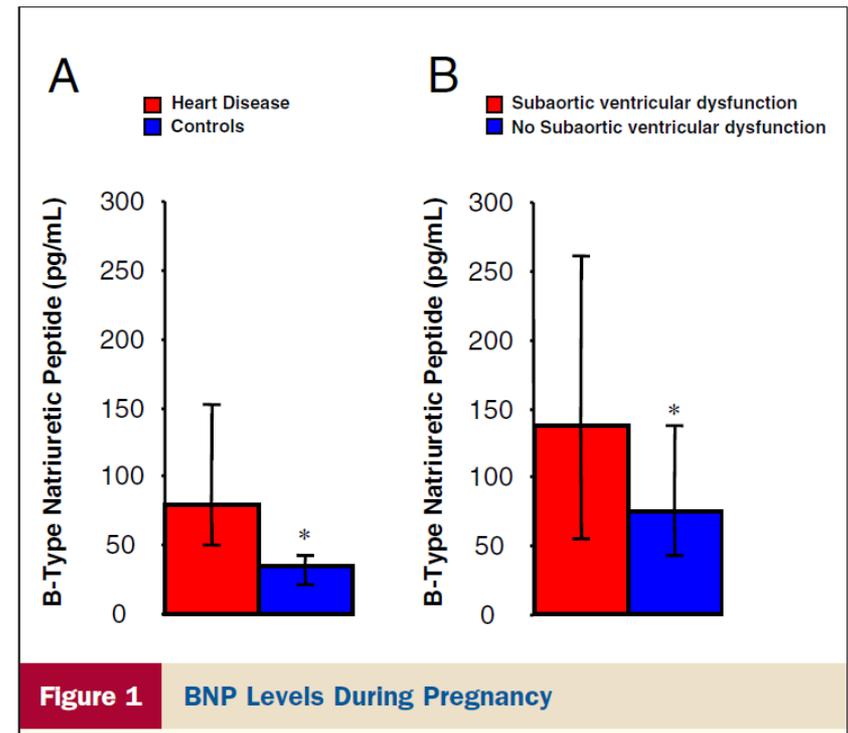


B-Type Natriuretic Peptide in Pregnant Women With Heart Disease

David Tanous, MBBS, PhD,* Samuel C. Siu, MD, SM,*† Jennifer Mason, RN,*
Matthias Greutmann, MD,* Rachel M. Wald, MD,* John D. Parker, MD,* Mathew Sermer, MD,*
Jack M. Colman, MD,* Candice K. Silversides, MD, SM*

(J Am Coll Cardiol 2010;56:1247-53)

- Suivi de 66 grossesses de patientes présentant une anomalie cardiaque, comparées à 12 grossesses normale



- Pas d'élévation du BNP dans le groupe contrôle



Relationship of systemic hemodynamics, left ventricular structure and function, and plasma natriuretic peptide concentrations during pregnancy complicated by preeclampsia

Claudio Borghi, MD,^a Daniela Degli Esposti, MD,^a Vincenzo Immordino, MD,^a Alberto Cassani, MD,^b Stefano Boschi, MS,^c Luciano Bovicelli, MD,^b and Ettore Ambrosioni, MD^a

<i>Variable</i>	<i>Preeclampsia group</i>	<i>Normotensive pregnant group</i>	<i>Normotensive nonpregnant group</i>
Patients (No.)	40	35	10
Plasma renin activity (ng/mL · h)	1.93 ± 1.0*†	2.74 ± 1.0*	0.5 ± 0.4
Plasma aldosterone concentration (pg/mL)	515.3 ± 236.0‡	517.9 ± 187.0‡	128.0 ± 79.0
ANP concentration (pg/mL)	68.4 ± 22.0†‡	49.1 ± 21.0*	33.0 ± 15.0
BNP concentration (pg/mL)	37.1 ± 10.0†‡	21.5 ± 8.0*	15.2 ± 5.0

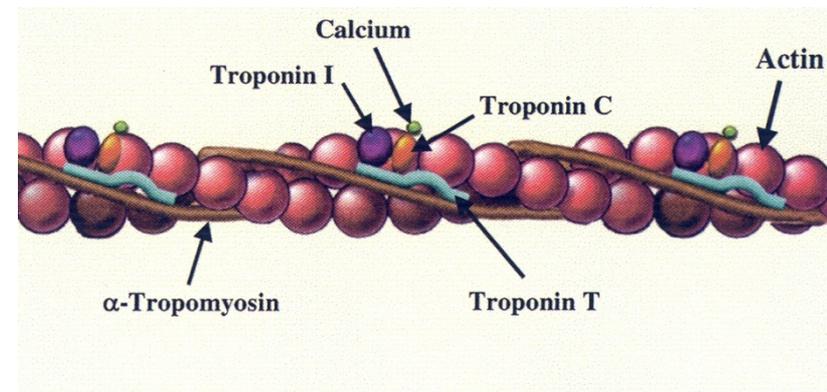
- Augmentation des peptides natriurétiques en rapport avec des modifications structurelles (dilatation et hypertrophie ventriculaire)

Au total

- Augmentation modérée des peptides natriurétiques au cours de la grossesse
 - Probablement en rapport avec la dilatation cardiaque physiologique
 - Mais valeurs en dessous des seuils considérés comme pathologiques
- Pas de données de la littérature dans l'hémorragie du postpartum
- Facteur pronostic chez les femmes enceintes porteuses d'une cardiopathie pré-existante

Les troponines

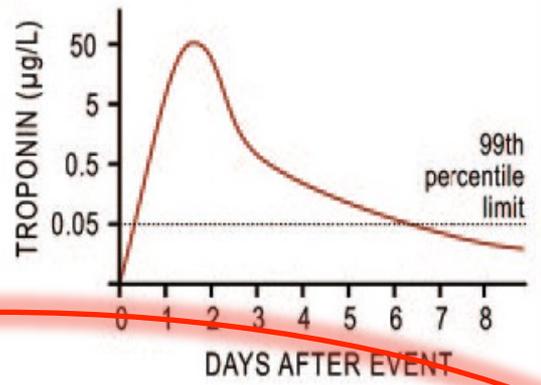
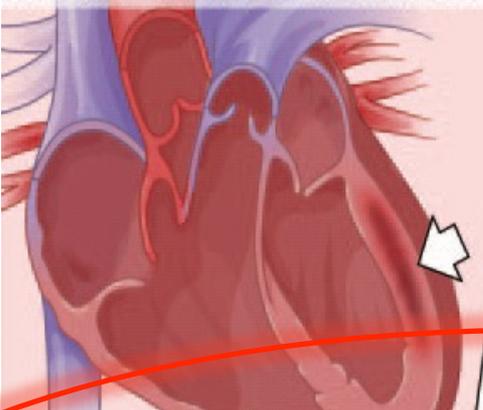
- Complexe des troponines I, C et T participe avec l'actine et la tropomyosine à la régulation de la contraction du cardiomyocyte
- Normalement non détectable dans le sang circulant
- Présence dans le plasma en cas de lyse des cardiomyocytes
- Marqueur d'ischémie myocardique



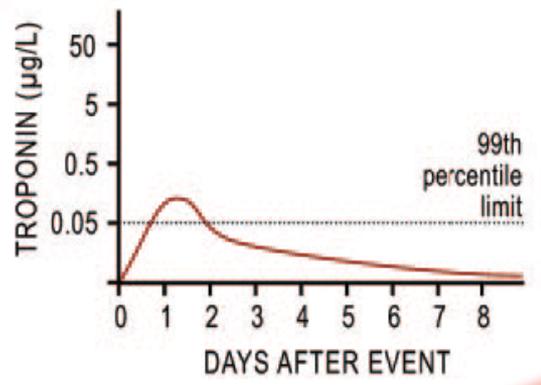
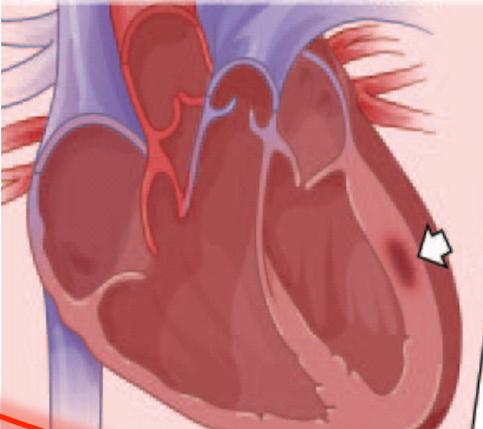
Valeurs seuils de troponine

- Définition habituellement retenue
 - 99ème percentile (valeur en-dessous de laquelle se trouvent 99% de la population normale)
- Nouvelles méthodes
 - Plus sensible
 - Détection de taux beaucoup plus bas
- Deux questions:
 - Sensibilité et spécificité des méthodes de dosage?
 - Est-ce qu'une concentration basse de troponine a une significativité clinique?

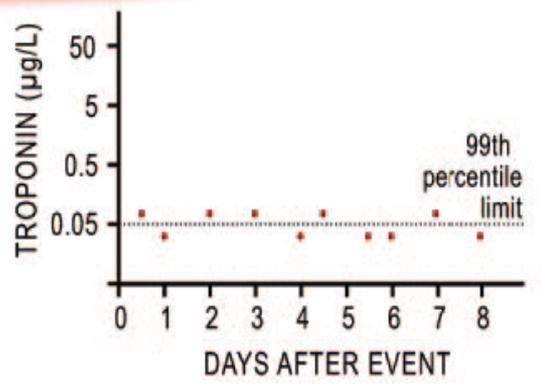
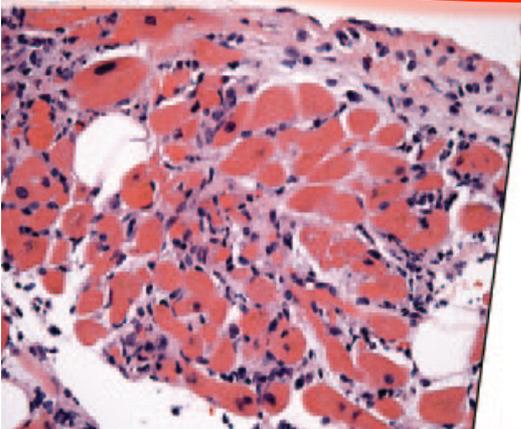
A ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION



B MINOR MYOCARDIAL INJURY



C MYOCARDITIS



Intérêt de la troponine dans l'HPP

- Forme très spécifique de nécrose cardiomyocytaire
- Non affecté par la grossesse ni par les modalités d'accouchement
- Autres marqueurs d'ischémie myocardique (myoglobine, créatine kinase, CK-MB) non utilisables car présent dans le placenta et libéré au moment de l'accouchement
 - => Donc, biomarqueur sensible et spécifique d'une souffrance cardiomyocytaire dans ce contexte



High Incidence of Myocardial Ischemia during Postpartum Hemorrhage

Peter C. J. Karpati, M.D., Mathias Rossignol, M.D.,† Marcus Pirot, M.D.,‡ Bernard Cholley, M.D., Ph.D.,† Eric Vicaut, M.D., Ph.D.,§ Patrick Henry, M.D., Ph.D.,|| Jean-Philippe Kévorkian, M.D.,# Patrick Schurando, M.D.,† Jacqueline Peynet, Ph.D.,** Denis Jacob, M.D.,†† Didier Payen, M.D., Ph.D.,‡‡ Alexandre Mebazaa, M.D., Ph.D. §§*

Anesthesiology 2004; 100:30-6

- Patientes admises en réanimation pour HPP
- Objectif de l'étude:
 - Evaluer l'incidence de l'ischémie myocardique dans l'HPP
 - Facteurs prédictifs (incluant le rôle du sulprostone)

Caractéristiques des patientes (*n*=55)

Age (année)		32 ± 6
Gestité		2 (1-3)
Parité		0 (0-1)
Mode	voie basse	24 (44%)
d'accouchement	césarienne	19 (34%)
	forceps	12 (22%)

Sévérité de l'HPP

Variable	Values		
	ICU Admission	ICU Discharge	<i>P</i>
Systemic Blood Pressure, mmHg			
Systolic	88 (70–124)	117 (106–128)	< 0.005
Diastolic	50 (35–60)	68 (60–76)	< 0.001
HR, beats/min	115 (97–130)	94 (83–100)	< 0.001
pH	7.39 (7.34–7.44)	7.45 (7.41–7.46)	< 0.005
Lactate, mmol/l	2.7 (2.0–4.1)	1.1 (0.9–1.6)	< 0.001
Hemoglobin, g/dl	6.7 (5.8–7.7)	7.9 (6.7–8.9)	< 0.005
Prothrombin time, %	52 (34–67)	78 (68–91)	< 0.001
Fibrinogen, g/l	1.6 (0.9–2.5)	4.0 (3.1–5.0)	< 0.001

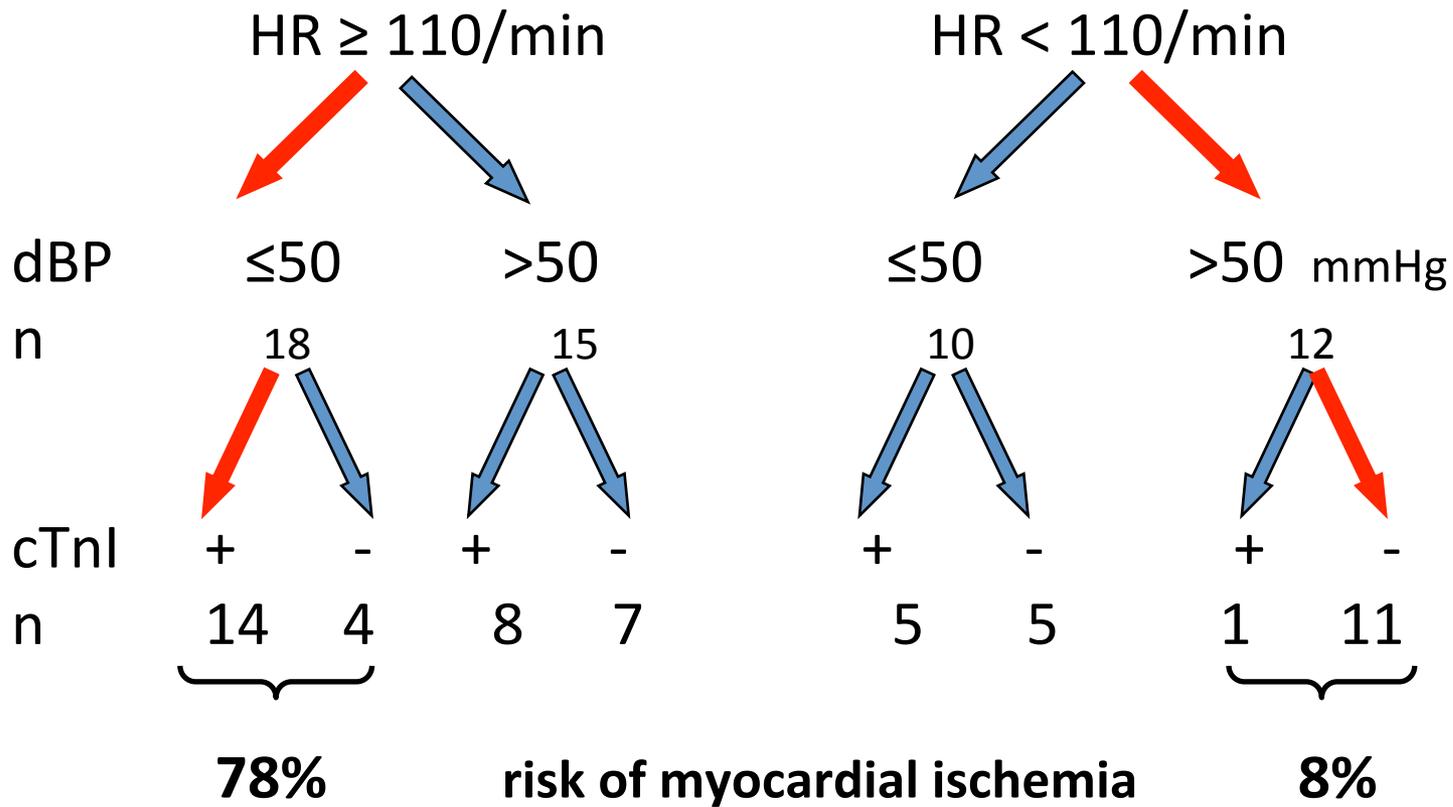
Incidence

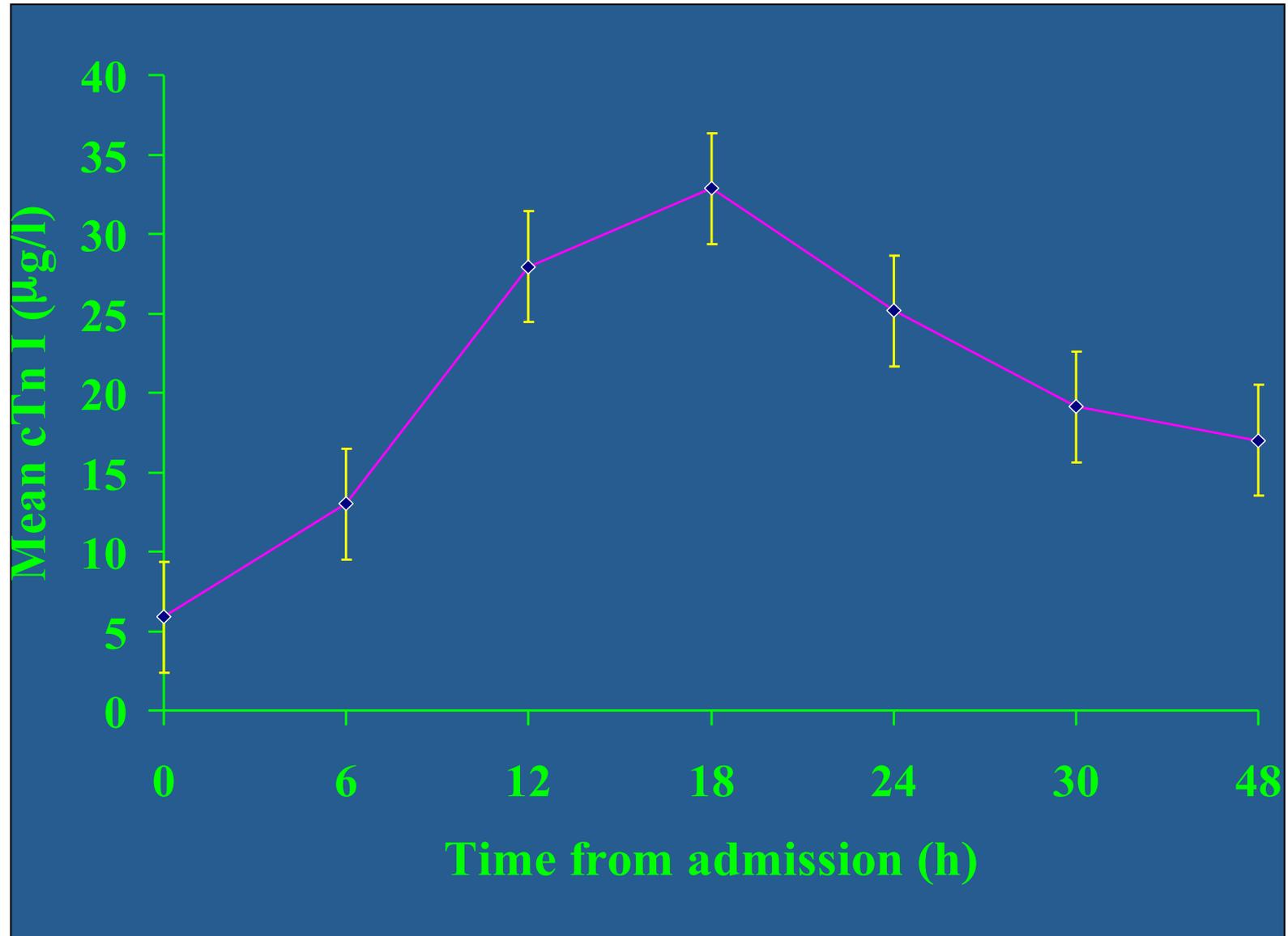
- **Elevation de la troponine I chez 51% des patientes**
- Signes ECG d'ischémie myocardique chez 31% des patientes

Analyse multivariée

- Facteurs prédicteurs indépendants d'élévation de la troponine Ic (durant les 24 premières heures):
 - Pression artérielle diastolique basse
 - Fréquence cardiaque élevée
- Age, PAS, nb de CG, Hb, syntocinon et sulprostone non associé avec une élévation de la cTnl

Facteurs prédictifs d'ischémie myocardique



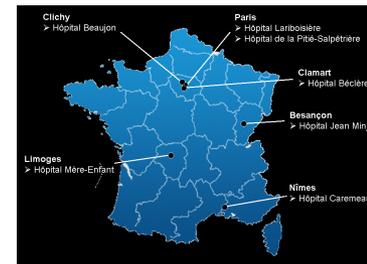


- Pic atteint à la 18^{ème} heure

Predictive factors of advanced interventional procedures in a multicentre severe postpartum haemorrhage study

Intensive Care Med, 2011;37(11):1816-25

- Recherche de facteurs prédictifs d'une prise en charge 'invasive' (chirurgicale ou par embolisation)
- Deux cohortes:
 - une cohorte rétrospective monocentrique (n=257)
 - > constitution d'un score prédictif
 - une cohorte multicentrique prospective (n=150)
 - > validation du score



Troponine - facteur pronostique

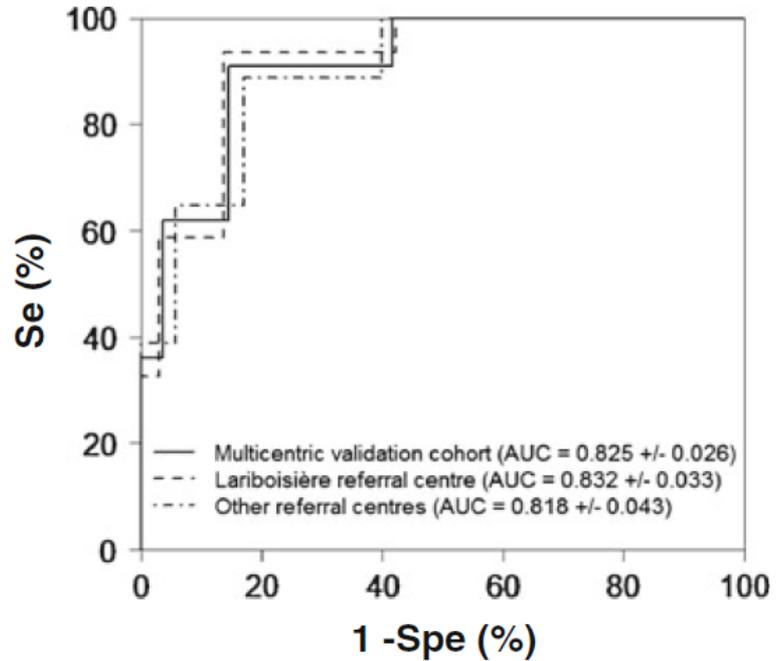
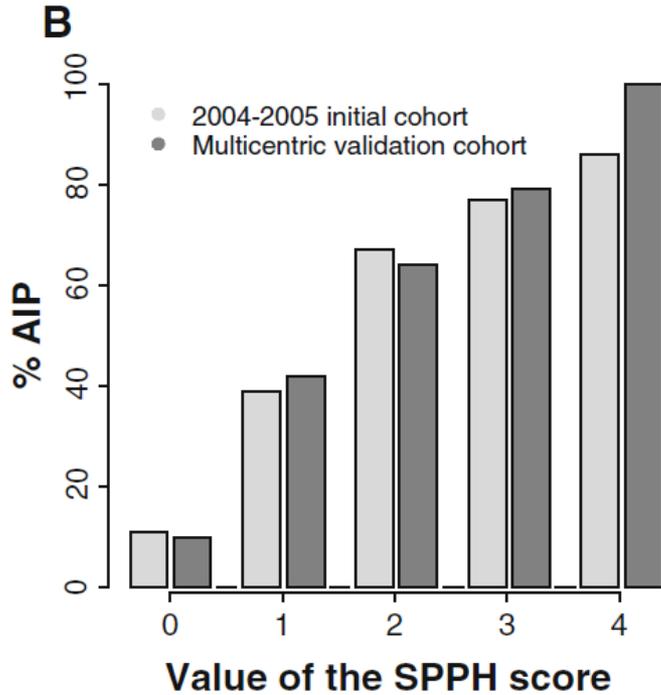
- Troponine détectable chez 30% des patientes
- Analyse multivariée

Data collected on admission	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	Odds ratio [95% CI]	<i>p</i> value	Odds ratio [95% CI]	<i>p</i> value
Abnormalities of placental implantation	4.83 [1.71–13.64]	0.003	7.05 [2.26–22.03]	0.0007
Prothrombin time <50% ^a	8.42 [3.86–18.36]	<0.0001	3.55 [1.38–9.17]	0.008
Heart rate >115 bpm	2.73 [1.51–4.95]	<0.0001	2.18 [1.03–4.62]	0.04
Fibrinogen <2 g/l	5.02 [2.9–8.67]	<0.0001	2.75 [1.51–4.95]	0.005
Troponin I detectable	3.91 [2.32–6.59]	<0.0001	2.73 [1.51–4.95]	0.0009

A Sever Post Partum Hemorrhage (SPPH) Score

- Abnormalities of Placental implantation 0 or 1
- PT at admission < 50% 0 or 1
- HR at admission > 115 bpm 0 or 1
- Fibrinogene at admission < 2 gL-1 0 or 1
- Troponine I detectable at admission 0 or 1

Total score = 0 to 5



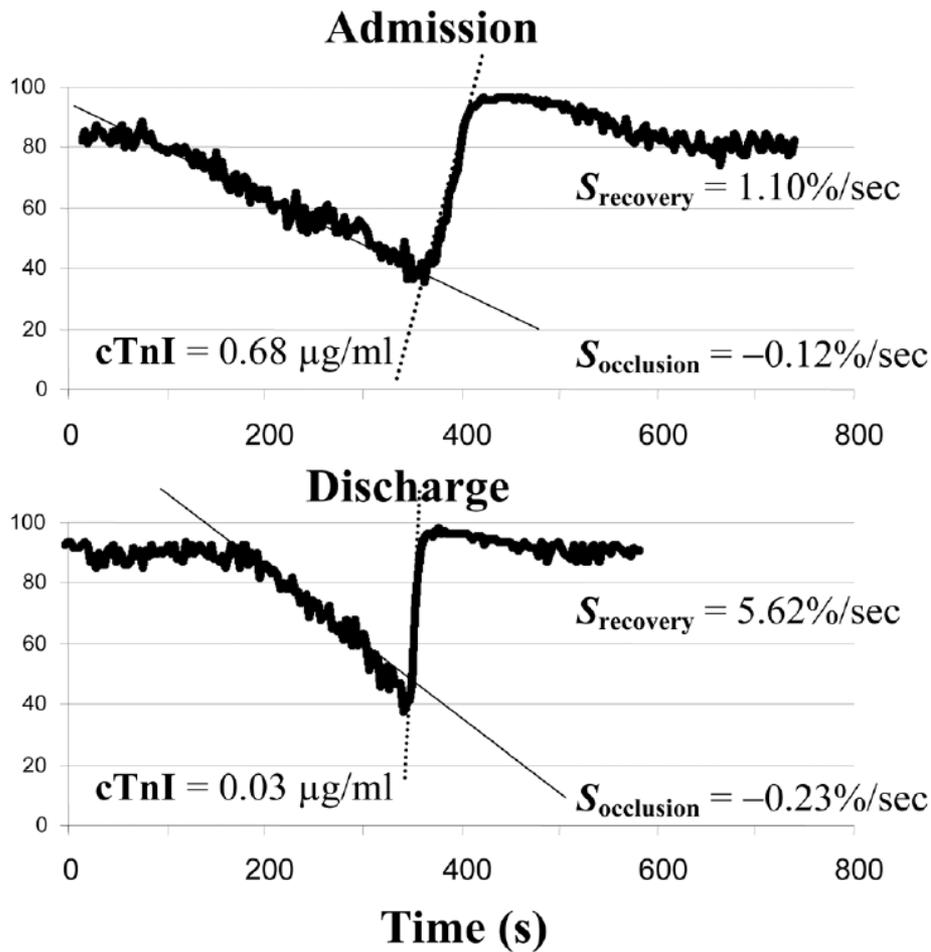
Cardiac troponin and skeletal muscle oxygenation in severe post-partum haemorrhage



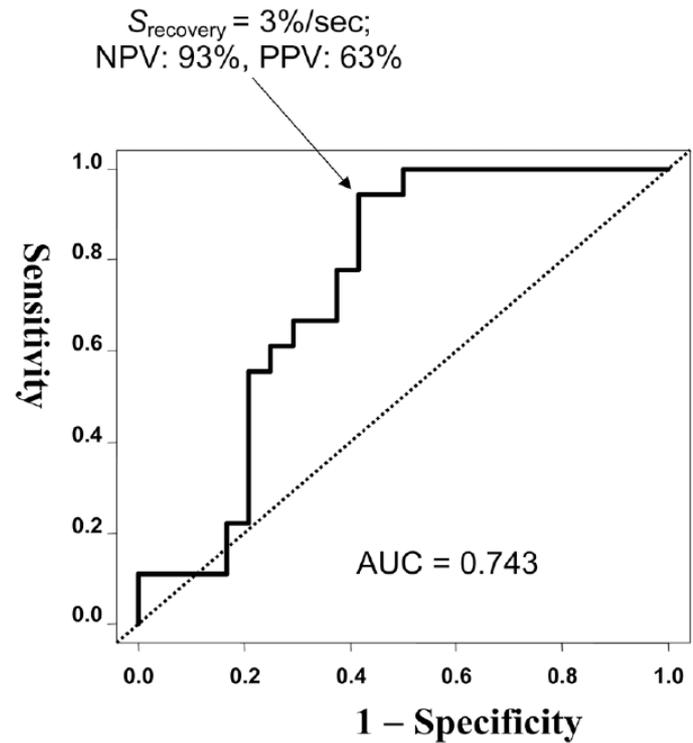
Laurent Heyer¹, Alexandre Mebazaa¹, Etienne Gayat¹, Matthieu Resche-Rigon²,
Christophe Rabuel¹, Eva Rezlan¹, Anne-Claire Lukaszewicz¹, Catharina Madadaki¹,
Romain Pirracchio¹, Patrick Schurando¹, Olivier Morel³, Yann Fargeaudou⁴ and Didier Payen¹

Critical Care 2009, **13**(Suppl 5):S8

- Mesure de la saturation tissulaire en oxygène à l'éminence thénar par une technique infra-rouge à l'arrivée et après résolution du choc hémorragique
- Objectif: étudier la relation entre les paramètres d'oxygénation tissulaire et l'importance de l'ischémie myocardique (niveau de troponine I)



- En analyse multivariée, la fréquence cardiaque et la pente de reperfusion $<3\%$ sont prédicteurs d'un niveau élevé de troponine I



Au total

- élévation fréquente de la troponine I dans l'HPP
- élévation en rapport avec l'importance du choc hémorragique
- utilisable en tant que facteur pronostic de l'évolutivité de l'hémorragie
- possiblement marqueur d'une ischémie tissulaire plus généralisée

Impact de cette atteinte cardiaque à court et moyen terme

- Non connu
- Existence de cas graves avec une dysfonction systolique
 - Rares
 - Parfois très sévères
 - Le plus souvent transitoire

Cas clinique: Mme P, 34 ans

- Grossesse spontanée (2 césariennes au préalable)
- Pas de comorbidité, pas de traitement habituel
- Pas de complication durant la grossesse
- Césarienne programmée à 39 SA pour utérus bicatriciel

A la maternité d'origine

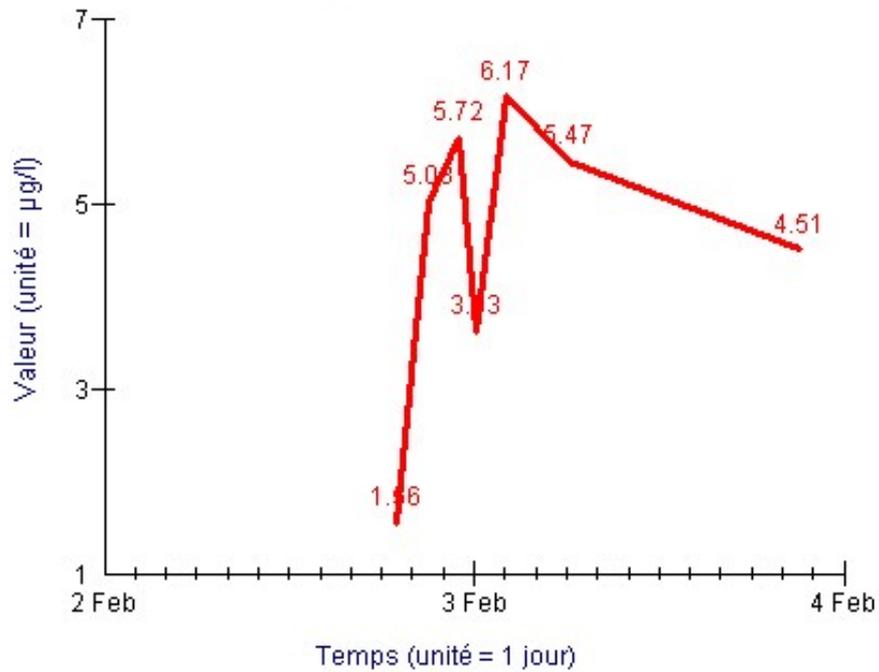
- Survenue d'une atonie utérine dès la fin de l'intervention
 - introduction de sulprostone
 - puis ligature des artères hypogastriques
 - puis hystérectomie d'hémostase
 - puis packing intra-abdominal
- Transfusion de 21 concentrés érythrocytaires, 10 PFC, 1 CUP
- Introduction de noradrénaline jusqu'à 3 mg/h
- Décision de transfert de la patiente devant l'instabilité hémodynamique et la persistance du saignement

Après transfert

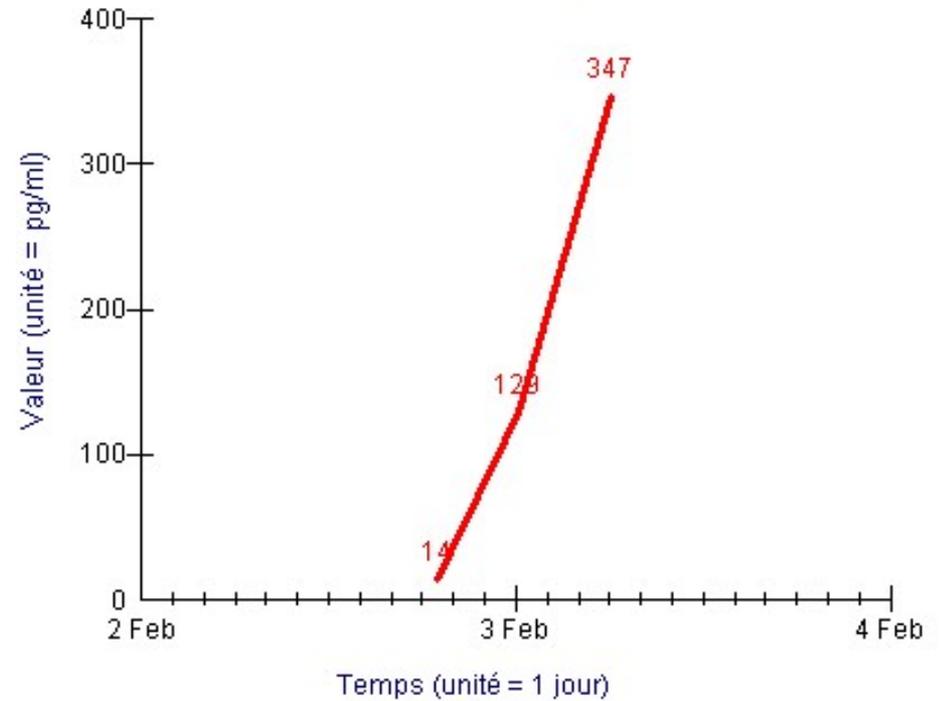
- A l'arrivée, persistance du saignement
 - Reprise au bloc opératoire pour hémostase et repacking
- Puis, transfert en réanimation chirurgicale
- Au total: 30 culots globulaires, 26 PFC, 2 concentrés plaquettaires, 3 g de Clotagen, 60 ml de Kaskadil
- A l'arrivée en réanimation, dysfonction ventriculaire gauche sévère avec une FEVG à 20% et tableau d'OAP
 - Ondes T négatives en antérieur
 - Troponine à l'admission à 1.56 et BNP à 140

Biomarqueurs

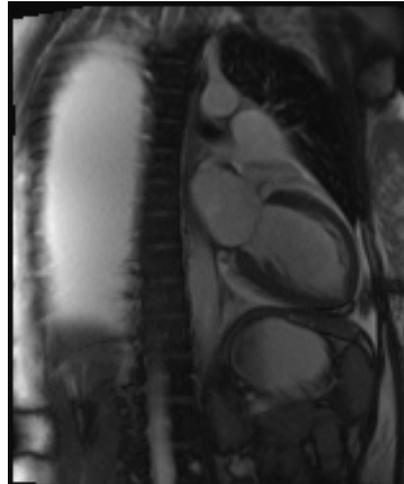
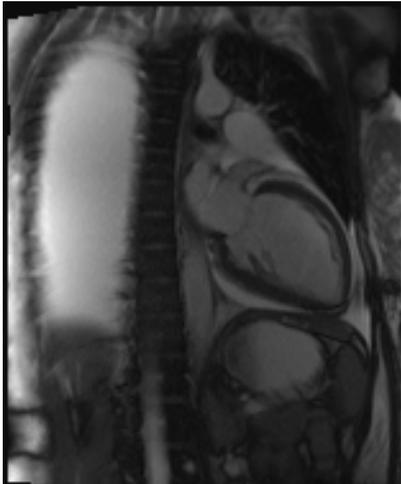
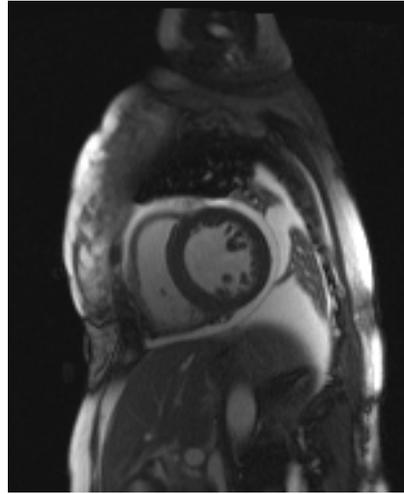
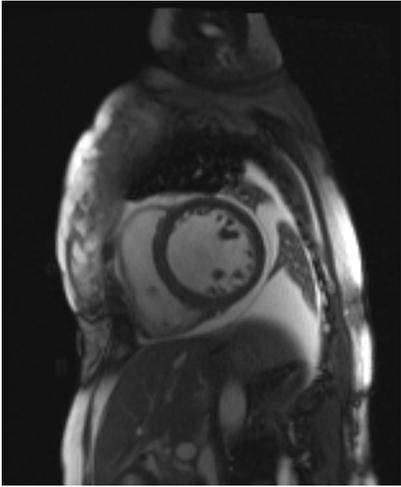
Troponine I ADV



BNP Brain Na Peptide



IRM Cardiaque



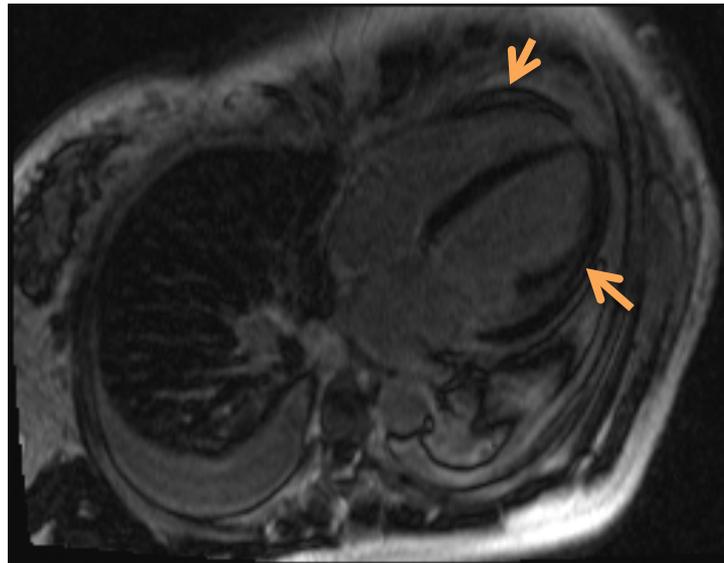
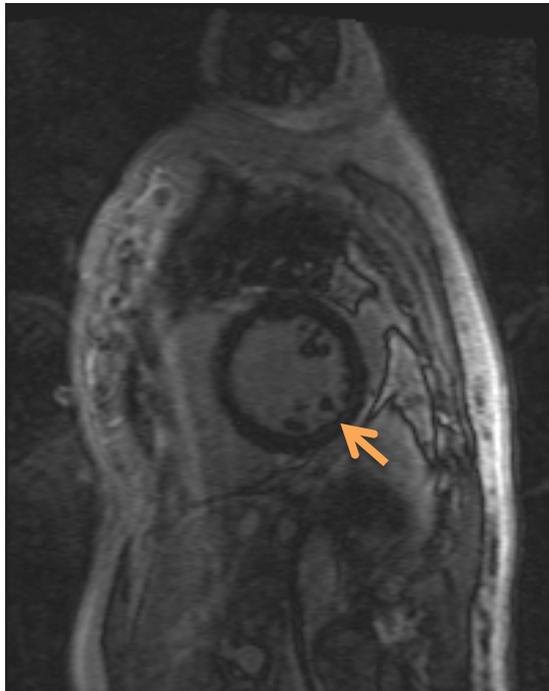
Diastole

Systole

- FEVG = 35%

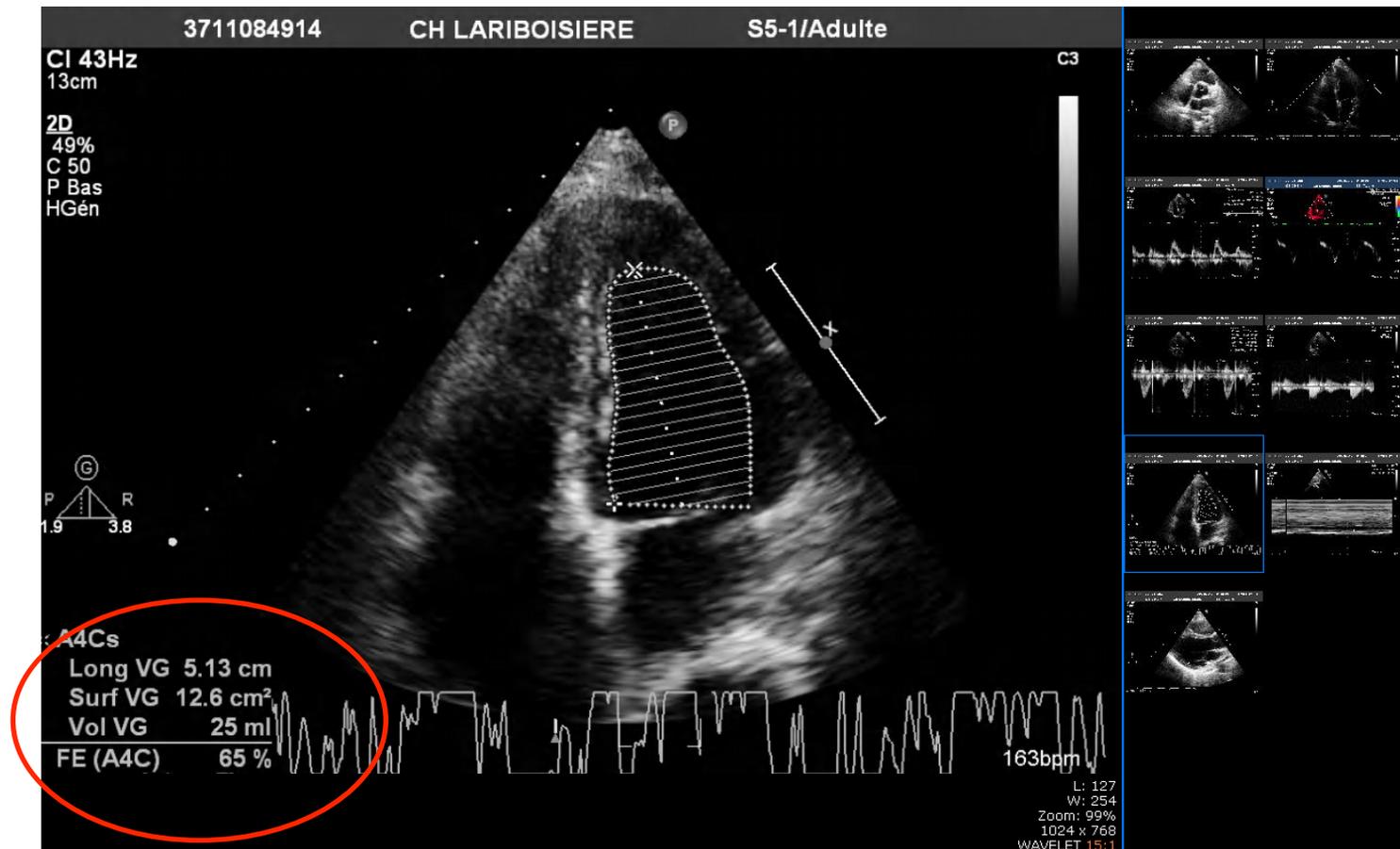
Après injection de gadolinium

- Hétérogénéité dans le rehaussement tardif du myocarde
 - Témoin d'une fibrose ou de nécrose myocardique associée



Evolution à 6 mois

- Restitution ad-integrum de la fonction VG



Hypothèses physiopathologiques

- Mismatch entre apport d'oxygène et besoin en oxygène
 - Diminution du transport en oxygène (baisse du débit cardiaque, baisse de l'hémoglobine)
 - Vasoconstricteurs
- Vasospasme coronaire lié au sulprostone (cas cliniques) sur réseau coronaire sain
- Absence de mécanismes d'adaptation à l'hypoxémie
- Intrication avec la toxémie (dysfonction endothéliale)
- Embolie amniotique associée
- Effet prothrombogène des produits dérivés du sang administré parfois massivement

Conclusion

- Atteinte cardiaque très fréquente durant l'hémorragie du post-partum
 - D'origine probablement multifactorielle
 - De sévérité variable
 - Presque toujours réversible
 - Dont l'impact à moyen et long terme n'est pas connu
- Apport des biomarqueurs à la fois diagnostique mais aussi pronostique
- Peut-être des réponses à venir
 - Etude HELP-MOM (mise en place prévue en Janvier 2013)

Autres biomarqueurs cardiaques

- Les autres peptides natriurétiques: proBNP, NT-proBNP, MR-proANP
 - Pas de données chez la femme enceinte
- Les autres troponines (Troponine T)
 - Pas de données chez la femme enceinte
- Biomarqueurs cardiaques « émergents »: proADM, QSOX-1, ... et beaucoup d'autres
 - Encore moins de données

Merci de votre attention