

# Anesthésie du patient transplanté cardiaque pour une chirurgie non cardiaque

Dr Karine NUBRET- LE CONIAT  
 Unité de Transplantation et d'Assistance Cardiaque  
 Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêques  
 C.H.U de Bordeaux

Cours Européens en Anesthésie-Réanimation du Grand Sud-Ouest- Lacanau, Juin 2017

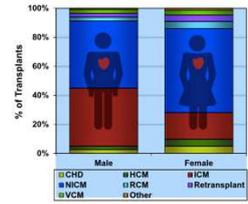
Aucun conflit d'intérêt

## Introduction

- 471 transplantations cardiaques en 2015 selon l'Agence de la Biomédecine
- 4914 patients transplantés cardiaques en France
- 20% des patients bénéficieront d'une chirurgie au cours de leur vie de transplanté
- Etiologies les plus fréquentes: éventration, abcès, ostéonécrose...
- Enjeu pour l'anesthésiste: connaître la physiopathologie du cœur dénervé, la pharmacologie des immunosuppresseurs, le risque infectieux et de rejet

## Principales étiologies

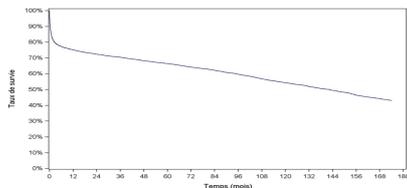
- Myocardiopathies dilatées: 45%
- Cardiomyopathies ischémiques: 33%
- Autres étiologies: 22%
  - Cardiopathie valvulaire
  - Cardiopathie hypertrophique
  - Cardiopathie restrictive
  - Cardiopathie congénitale
  - Retransplantation cardiaque



The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 35, No 10, October 2016

## Survie du patient transplanté cardiaque en France

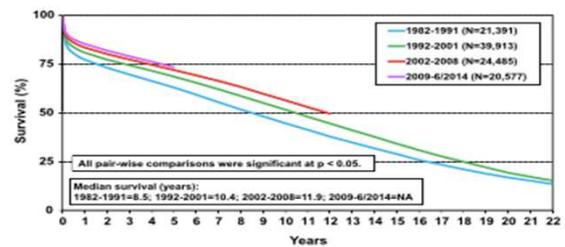
Figure 04. Courbe de survie du receveur après greffe cardiaque (1ère inscription en 1993- juin 2014)



Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
1993- juin 2014	7934	84,5%	75,1%	66,5%	54,4%	NO	142,6
nombre de sujets à risque*		6550	5801	3999	2323	1084	

\*: non observés  
 \*\*: données de survie reporté à zéro pour chaque temps et pour lesquels aucun événement vital survient  
 Courbes élaborées par COCOPAL, le 04/05/2016

## Survie du patient transplanté cardiaque

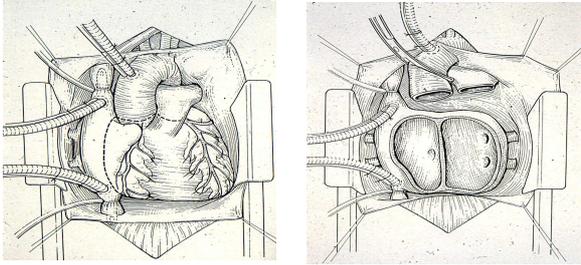


All pair-wise comparisons were significant at  $p < 0.05$ .

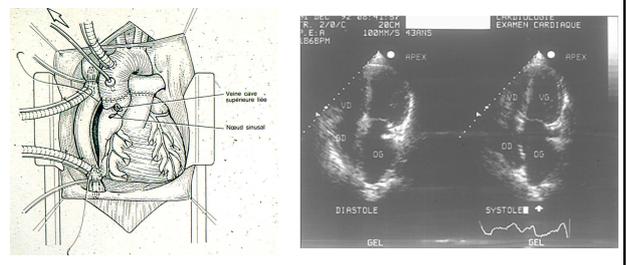
Median survival (years):  
 1982-1991=8.5; 1992-2001=10.4; 2002-2008=11.9; 2009-6/2014=NA

The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 35, No 10, October 2016

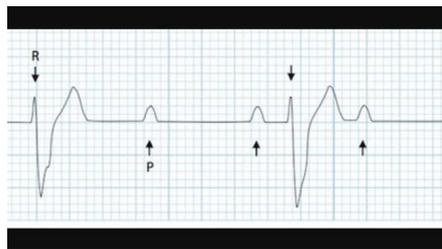
### Physiopathologie du cœur dénervé



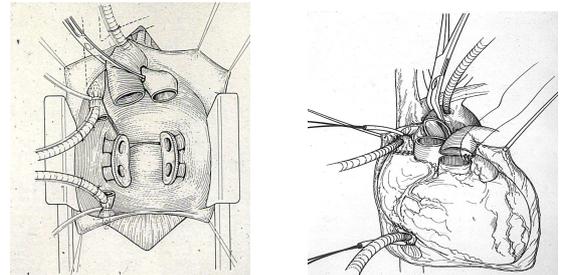
### Physiopathologie du cœur dénervé



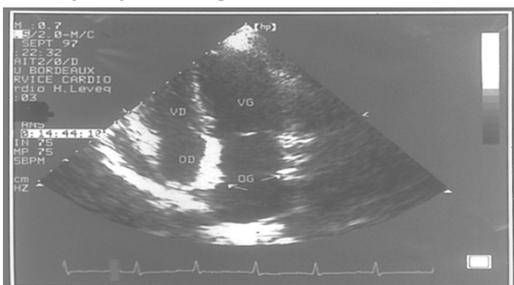
### Physiopathologie du cœur dénervé



### Physiopathologie du cœur dénervé



### Physiopathologie du cœur dénervé



### Physiopathologie du cœur dénervé

- Absence de tonus vagal : fréquence cardiaque de repos entre 90 et 110bpm
- Absence d'innervation:
  - absence de baroreflexe,
  - pas de réponse aux manœuvres de Valsalva ou au massage des sinus carotidien,
  - pas de tachycardie réflexe d'où l'importance du maintien de la volémie,
  - si bradycardie per-opératoire : l'atropine ne fonctionne pas

## Physiopathologie du cœur dénervé

- Fonction systolique ventriculaire conservée
- Fonction diastolique ventriculaire altérée
- Débit cardiaque dépendant de trois éléments:
  - La volémie
  - Les catécholamines circulantes
  - La post-charge

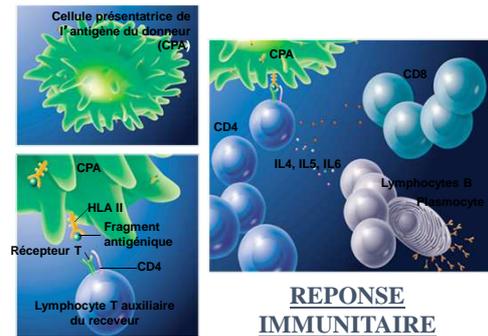
## Physiopathologie du cœur dénervé

- Seuls les sympathomimétiques directs et les antiphosphodiésterases sont efficaces sur le cœur transplanté
- La noradrénaline et l'adrénaline ont un effet augmenté
- L'éphédrine a un effet diminué
- La prostigmine est sans effet

## Immunosuppresseurs

La gestion du traitement immunosuppresseur est primordiale

Les immunosuppresseurs ne doivent **jamais être interrompu** afin de limiter le risque de rejet



## Immuno-suppresseurs

**Ciclosporine** (NEORAL®, SANDIMMUN®)

**Tacrolimus** ou FK506 (PROGRAF®, MODIGRAF®, ADVAGRAF®, ADOPORT®, ENVARSUS®)

**Acide Mycophénolique:** Mycophénolate mofétil (CELLCEPT®), Mycophénolate sodique (MYFORTIC®)

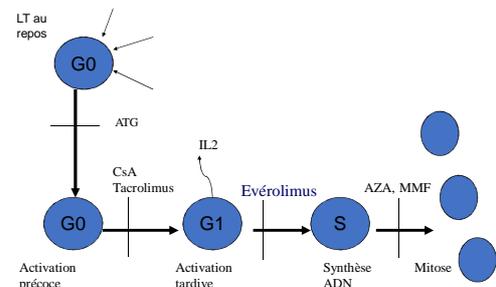
**Corticostéroïdes**

**Everolimus** (CERTICAN®)

**Azathioprine** (IMUREL®)

Megarbane et al. Réanimation 2006 ; 15: 303-9.

## Immunosuppresseurs



## Immunosuppresseurs

**Table 2.** Side Effects of Immunosuppressives That Have a Direct Impact on Anesthetic and Perioperative Management

	CyA	Tacr	Aza	Ster	MMF	ATG	OKT3
Anemia	-	-	+	-	+	-	-
Leucopenia	-	-	+	-	+	-	-
Thrombocytopenia	-	-	+	-	+	-	-
Hypertension	+	+	-	+	-	-	-
Diabetes	+	+	-	+	-	-	-
Neurotoxicity	+	+	-	+	-	-	-
Renal insufficiency	+	+	-	-	-	-	-
Anaphylaxis	-	-	-	-	-	+	+
Fever	-	-	-	-	-	-	-

ATG = anti-thymocyte globulin, Aza = azathioprine, CyA = cyclosporine, Tacr = tacrolimus, MMF = mycophenolate mofetil, OKT3 = monoclonal antibodies directed against CD3 antigen of the surface of human T-lymphocytes, Ster = steroids, Tacr = tacrolimus (FK506).

Kostopanagiotou G et al. Anesth Analg 1999; 89: 613-22.

## Ciclosporine

- Inhibe l'activation des lymphocytes T en bloquant la synthèse d'interleukine 2
- Fortement métabolisé par le cytochrome P450 3A4 au niveau de la paroi intestinale, du foie et du rein
- Elimination essentiellement biliaire, 6% éliminés dans les urines

## Ciclosporine

- Effets secondaires
  - HTA
  - Hirsutisme
  - Hypertrophie gingivale
  - Hyperglycémie
  - Hyperlipidémie, hyperuricémie, hypomagnésémie
  - Troubles hématologiques
  - Troubles neurologiques: tremblements, céphalées, crises comitiales
  - Insuffisance rénale au long cours

## Ciclosporine

- Potentialisation des curares non dépolarisants
- Potentialisation de l'action des Barbituriques et du fentanyl
- Le propofol ne semble pas avoir d'interactions avec le taux de ciclosporine
- Aumentation de la MAC de l'isoflurane chez la souris (dose dépendant) et chez l'homme sans modification des taux plasmatiques de ciclosporine.

Gramstad et al. Br J Anaesth 1986; 58: 1149-55  
Cirella VN. Anesth Analg 1987; 66: 703-6  
Pertek JP et al. AFAR 1996; 15: 589-94  
Niemann C et al. Anesth Analg 2002; 95: 930-4

## Ciclosporine

- Association avec les AINS fortement déconseillée car majoration de la toxicité rénale
- Toxicité rénale également accrue avec les aminosides, l'amphotéricine, la vancomycine

**Table 3.** Drugs That May Cause Renal Dysfunction When Administered with Cyclosporine or Tacrolimus

Amphotericin	Co-trimoxazole
Cimetidine	Vancomycin
Ranitidine	Tobramycin
Mefloquine	Gentamicin
Nonsteroidal antiinflammatory drugs	Tacrolimus or cyclosporine

Kostopanagiotou G et al. Anesth Analg 1999; 89: 613-22.

## Ciclosporine

**Table 1.** Drugs That Affect Cyclosporine and Tacrolimus Blood Levels

Increase blood levels	Decrease blood levels
Bromocriptine	Carbamazepine
Chloroquine <sup>a</sup>	Octreotide <sup>a</sup>
Cimetidine <sup>b</sup>	Phenobarbital
Clarithromycin <sup>a</sup>	Phenytoin
Co-trimoxazole	Rifampicin
Danazole	Ticlopidine <sup>a</sup>
Diltiazem	
Erythromycin	
Fluconazole	
Itraconazole	
Ketoconazole	
Meclopramide	
Nicardipine	
Verapamil	

<sup>a</sup> Reported with cyclosporine; may not interact with tacrolimus.  
<sup>b</sup> May not interact with cyclosporine.

Kostopanagiotou G et al. Anesth Analg 1999; 89: 613-22.

## Tacrolimus

- Métabolisme hépatique par le cytochrome P450 3A4
- Elimination biliaire à 98%
- Toxicité rénale et neurologique
- Même interactions et toxicité que la ciclosporine

## Acide mycophénolique

- Inhibe la synthèse de l'ADN par inhibition de la synthèse de novo des nucléotides à base de guanidine
- Prolifération des lymphocytes T et B extrêmement dépendant de la synthèse de novo des bases purines → effet cytostatique plus marqué sur les lymphocytes que sur les autres cellules
- Métabolisme hépatique avec un cycle entéro-hépatique (recirculation)
- Effets secondaires:
  - toxicité gastro-intestinale: diarrhées et vomissements
  - Leucopénie, thrombopénie
  - Elévations des enzymes hépatiques, LDH et PAL

## Azathioprine

- Analogue des bases purines → blocage de la synthèse de l'ADN
- Anti-métabolite historique
- Métabolisme hépatique
- Elimination urinaire
- Effets secondaires:
  - Toxicité médullaire ++++: agranulocytose
  - Réaction d'hypersensibilité sévère
  - cancers cutanés
- Intérêt : molécule non tératogène

## Évérolimus

- Effet immunosuppresseur en inhibant la prolifération des lymphocytes T activés: inhibition de la voie des mTor → blocage des cellules au stade G1 du cycle cellulaire
- Métabolisme hépatique par le cytochrome P450 3A4
- Elimination biliaire à 80%

## Évérolimus

- Effets secondaires:
  - Leucopénie
  - Hyperlipidémie, diabète de novo
  - HTA
  - Fibrose pulmonaire
  - Épanchement des séreuses
  - Oedèmes périphérique
  - Retard de cicatrisation
- Arrêt temporaire de l'évérolimus parfois nécessaire en collaboration avec le centre de transplantation référent

## Immunosuppresseurs

- Ne jamais les arrêter
- Importance du dosage des immunosuppresseurs dans la période péri-opératoire
- Se méfier des interactions médicamenteuses

## Morbidité

**Table 2** Cumulative Morbidity Rates in Survivors Within 1, 5, and 10 Years After Adult Heart Transplant (Transplants: January 1994–June 2014)

Outcome	Within 1 year %	Total with known response No.	Within 5 years %	Total with known response No.	Within 10 years %	Total with known response No.
Hypertension <sup>a</sup>	71	31,161	91	15,499	...	...
Renal dysfunction	29	34,723	51	19,546	68	8,142
Creatinine, mg/dl						
≤2.5 (abnormal)	17		33		40	
> 2.5	6.1		14		19	
Chronic dialysis	1.7		3.0		6.2	
Renal transplant	0.3		1.3		3.7	
Hypertlipidemia <sup>a</sup>	50.0	32,371	88	17,082	...	...
Diabetes <sup>a</sup>	23	35,391	37	19,975	...	...
CAV	7.8	32,292	29	14,808	48	4,944

CAV, cardiac allograft vasculopathy.  
<sup>a</sup>Data are not available for 10 years post-transplant.

La coronaropathie du greffon est l'une des principales causes de diminution de la survie à long terme.

The Journal of Heart and Lung Transplantation, Vol 35, No 10, October 2016

## Evaluation pré-opératoire

- Connaitre l'histoire de la maladie:
  - Date de la transplantation cardiaque
  - Traitement immunosuppresseur et taux des immunosuppresseurs
  - Épisodes de rejet?
  - Épisodes infectieux?
  - Antécédents de TDR
  - présence d'un pacemaker
  - Coronaropathie du greffon
- Prendre contact avec le centre de transplantation+++

## Evaluation pré-opératoire

- Estimer l'état fonctionnel du greffon
- Effets secondaires des traitements
- Examens complémentaires
  - RP, ECG, ETT
  - Echocardiographie de stress ou coronarographie si besoin
  - BNP ou pro-BNP, troponine
  - Dosages des immunosuppresseurs
  - NFS, numération plaquettaire: anémie? Leuco-neutropénie?
  - CRP, PCT
  - Ionogramme sanguin, urée et créatinémie: fonction rénale? (ciclosporine)
  - Bilan hépatique complet : cytolysé hépatique, cholestase? (mycophénolate)

## Transfusions

- Recommandations de l'HAS: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- Concentrés de globules rouges :
  - CGR phénotypés
  - CMV indifférents (la déleucocytation, généralisée en France pour tous les PSL assure une prévention de la transmission du CMV par transfusion pour tous les patients y compris les patients considérés à risque de faire une infection grave)
  - Pas d'indication aux CGR irradié
- Concentrés de plaquettes: CPA CMV indifférent
- Plasma frais congelé: pas de recommandation particulière,
  - particularité régionale = Hépatite E → PFC hépatite E négatif en accord avec EFS

## Antibioprophylaxie

- Antibioprophylaxie selon la chirurgie
- Doit également s'adapter à la flore du patient
- Recherche et dépistage des infections en cours
- Asepsie rigoureuse dans tous les cas

Blasco et al. Cardiovascular Anaesthesia 2009; 22: 109-13

## Anesthésie

- Prémédication standard
- Monitoring en fonction du type de chirurgie
- ECG 5 brins car :
  - fort risque per-opératoire d'ACFA en raison de la perte du tonus vagal
  - troubles de la conduction fréquent
    - BAVI commun
    - Bloc de brancher droit chez 30% des patients
    - 5% des patients auront besoin d'un Pacemaker
- HSHC pour pallier à l'insuffisance cortico-surrénalienne

Cheng et al. Can J Anaesth 1993; 40:981-6

## Anesthésie

- Technique d'anesthésie choisie selon les besoins de la chirurgie
- Anesthésie générale ou blocs périphériques à privilégier
- Rachi-anesthésie : méfiance
- Éviter l'hypovolémie et assurer le maintien de la précharge
- Prévenir de la vasodilatation chimio-induite
- Éviter les molécules fortement inotrope négative

Blasco et al. Cardiovascular Anaesthesia 2009; 22: 109-13

## Conclusion

- Cœur dénervé
  - Réponse différente vis-à-vis des drogues
  - Volo-dépendance
  - Troubles du rythme et de la conduction fréquents
- Ne jamais arrêter le traitement immunosuppresseur
- Risques infectieux accrus
- Risque de rejet (interaction, défaut d'absorption du traitement)
- Risque de toxicité médicamenteuse
- Place importante du dosage des immunosuppresseurs

**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**

*Et n'oubliez pas d'appeler le centre de  
transplantation cardiaque référent*

*06.31.49.47.41*