

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

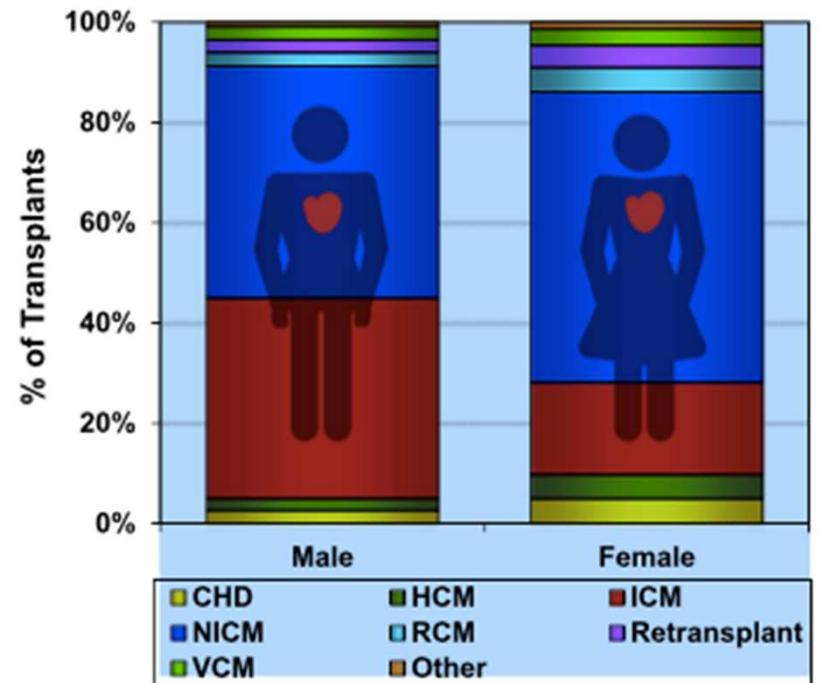
Aucun conflit d'intérêt

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

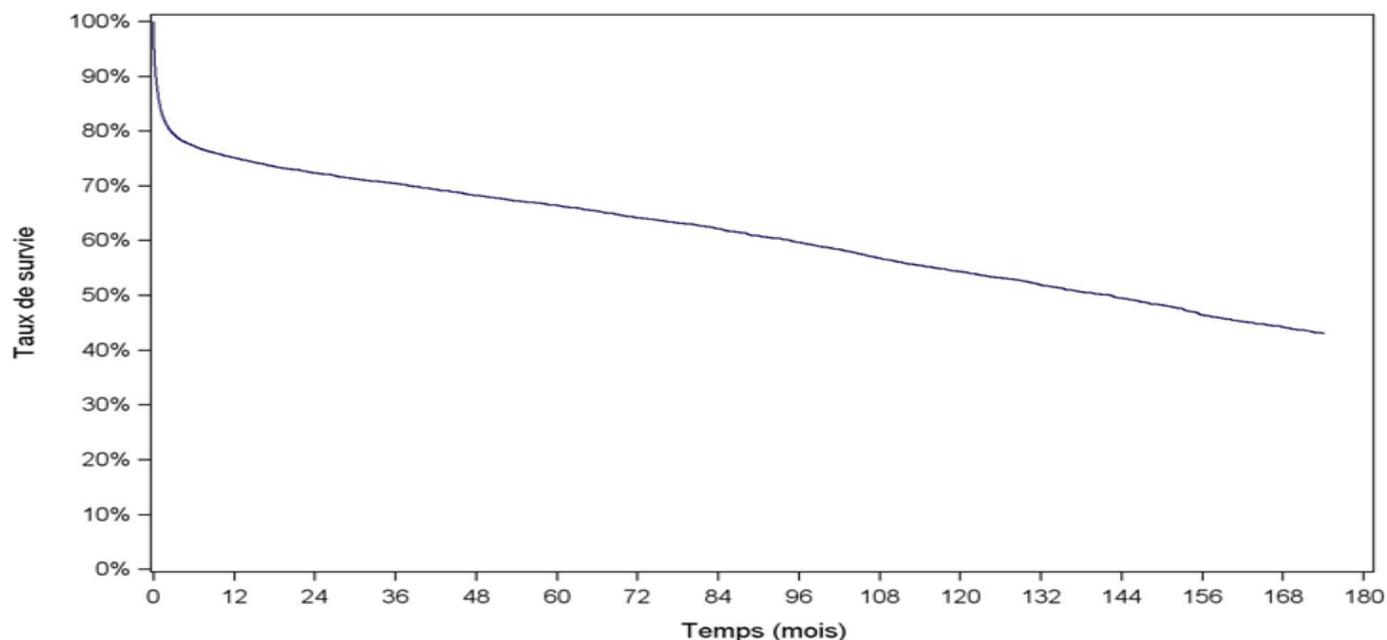
Principales étiologies

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



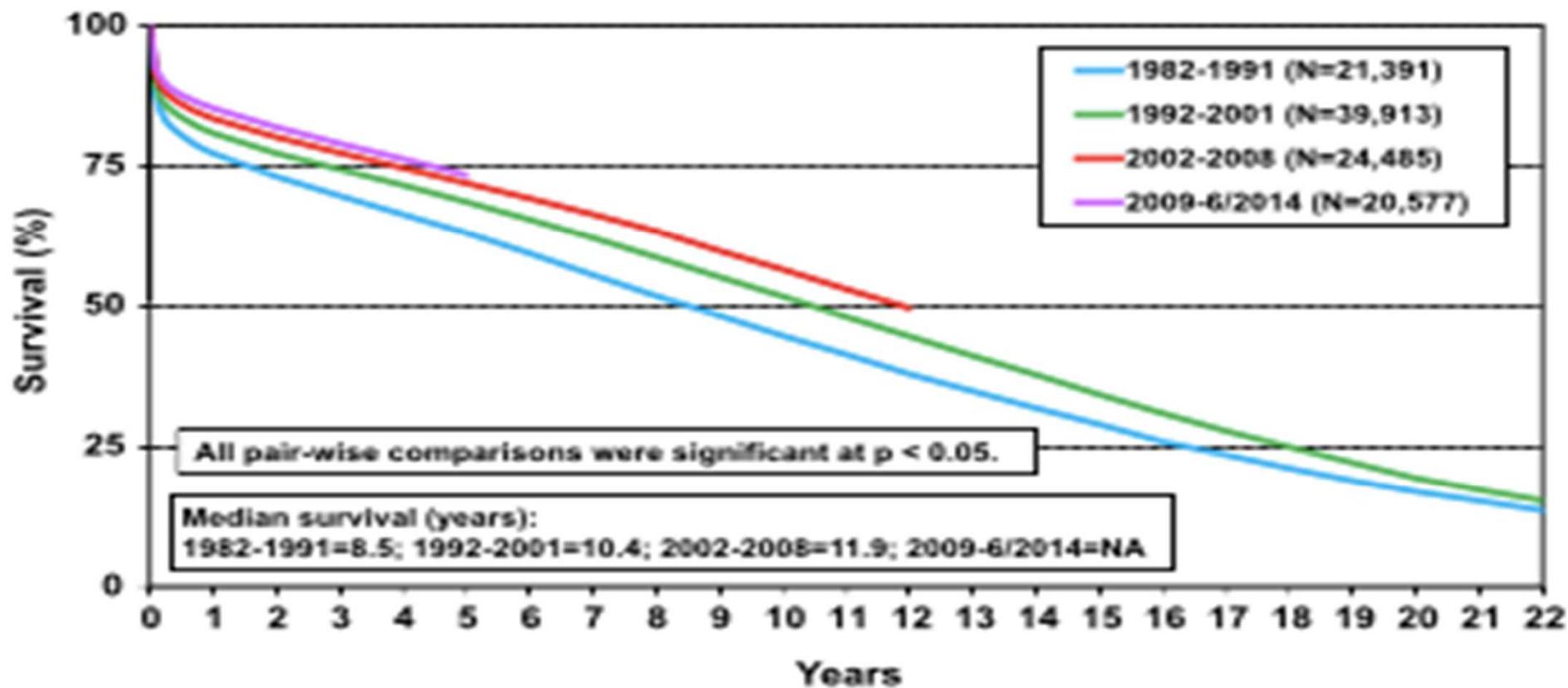
Survie du patient transplanté cardiaque en France

Figure C4. Courbe de survie du receveur après greffe cardiaque (1ère inscription en 1993- juin 2014)

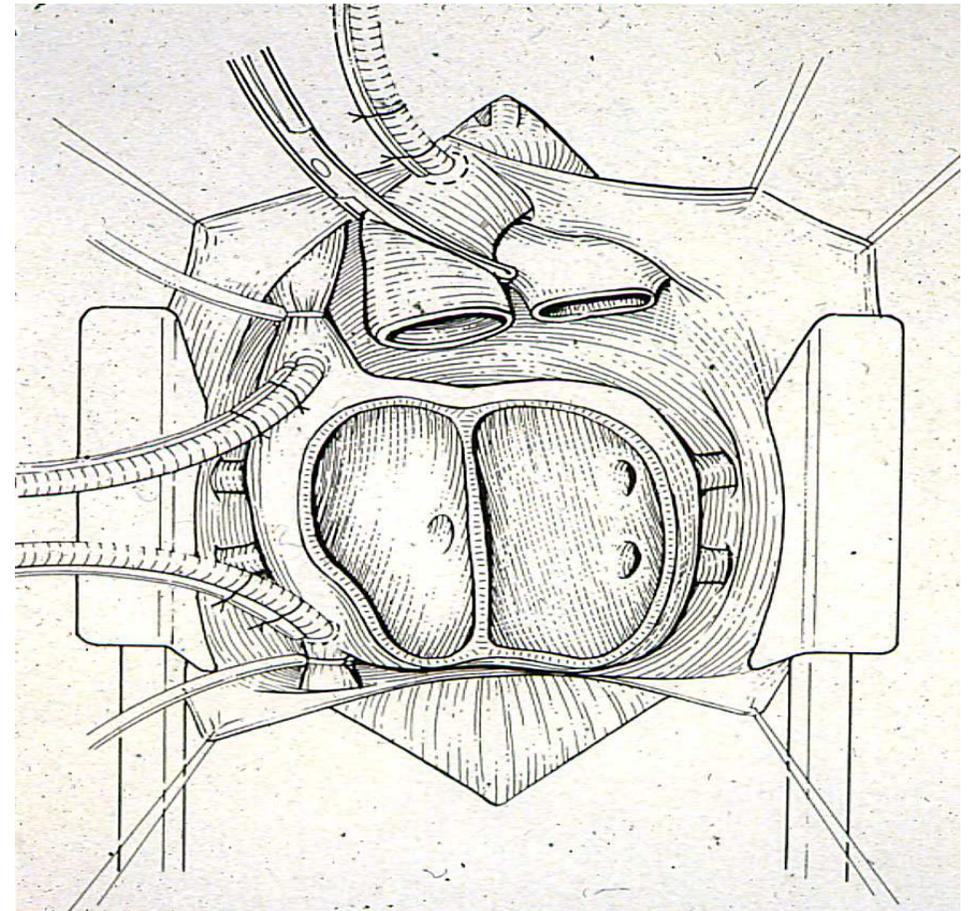
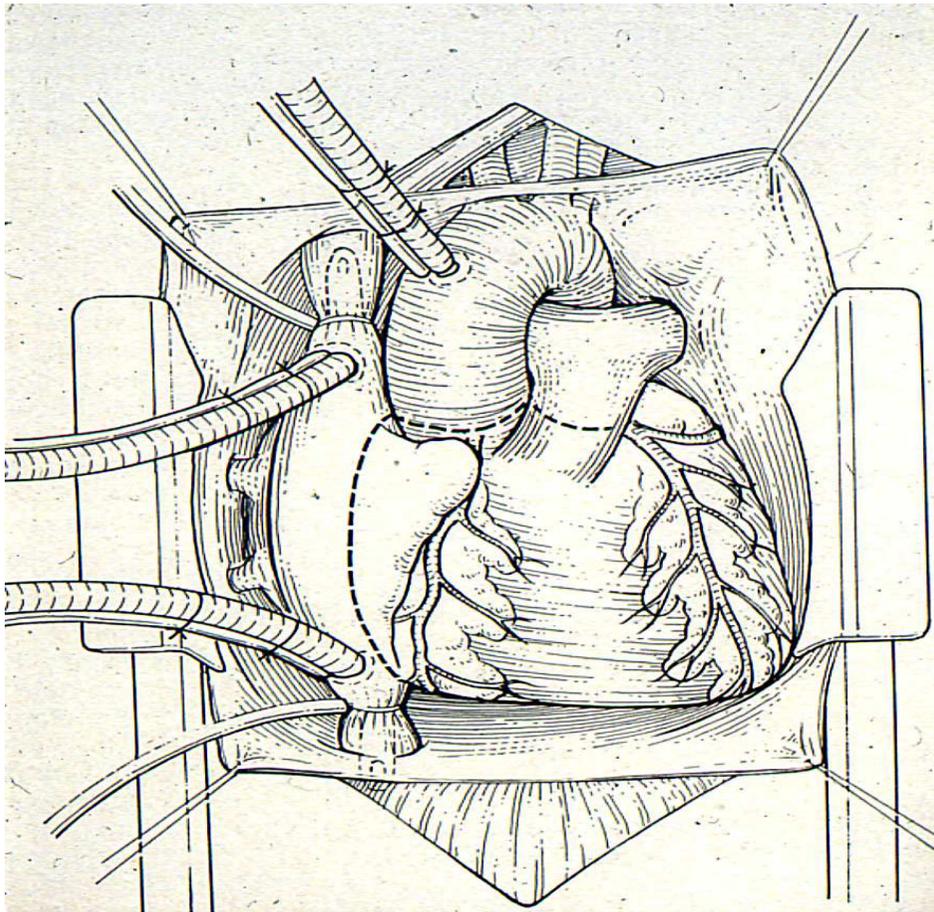


Période de greffe	N	Survie à 1 mois	Survie à 1 an	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Médiane de survie (mois)
1993- juin 2014	7934	84,5% [83,7% - 85,3%]	75,1% [74,1% - 76,1%]	66,5% [65,4% - 67,5%]	54,4% [53,1% - 55,6%]	NO	142,4 [135,2 - 147,6]
nombre de sujets à risque*		6650	5801	3999	2323	1084	
<small> [] : Intervalle de confiance NO : non observable * : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun évènement n'est survenu Données extraites de CRISTAL le 01/03/2016 </small>							

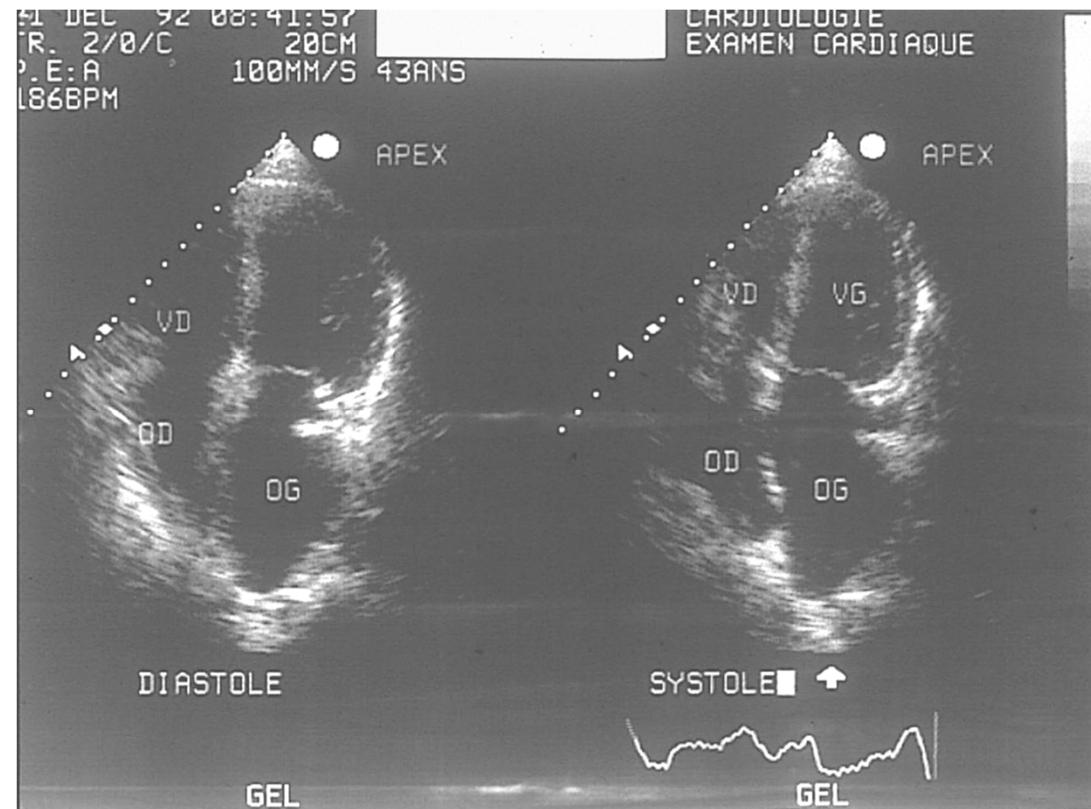
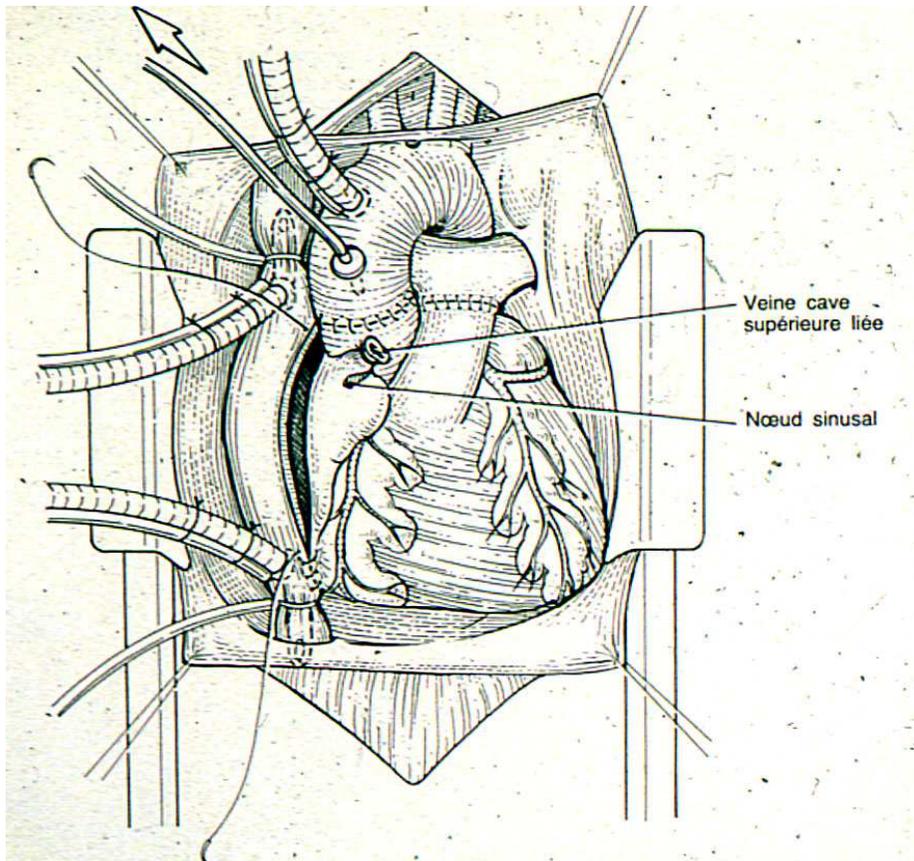
Survie du patient transplanté cardiaque



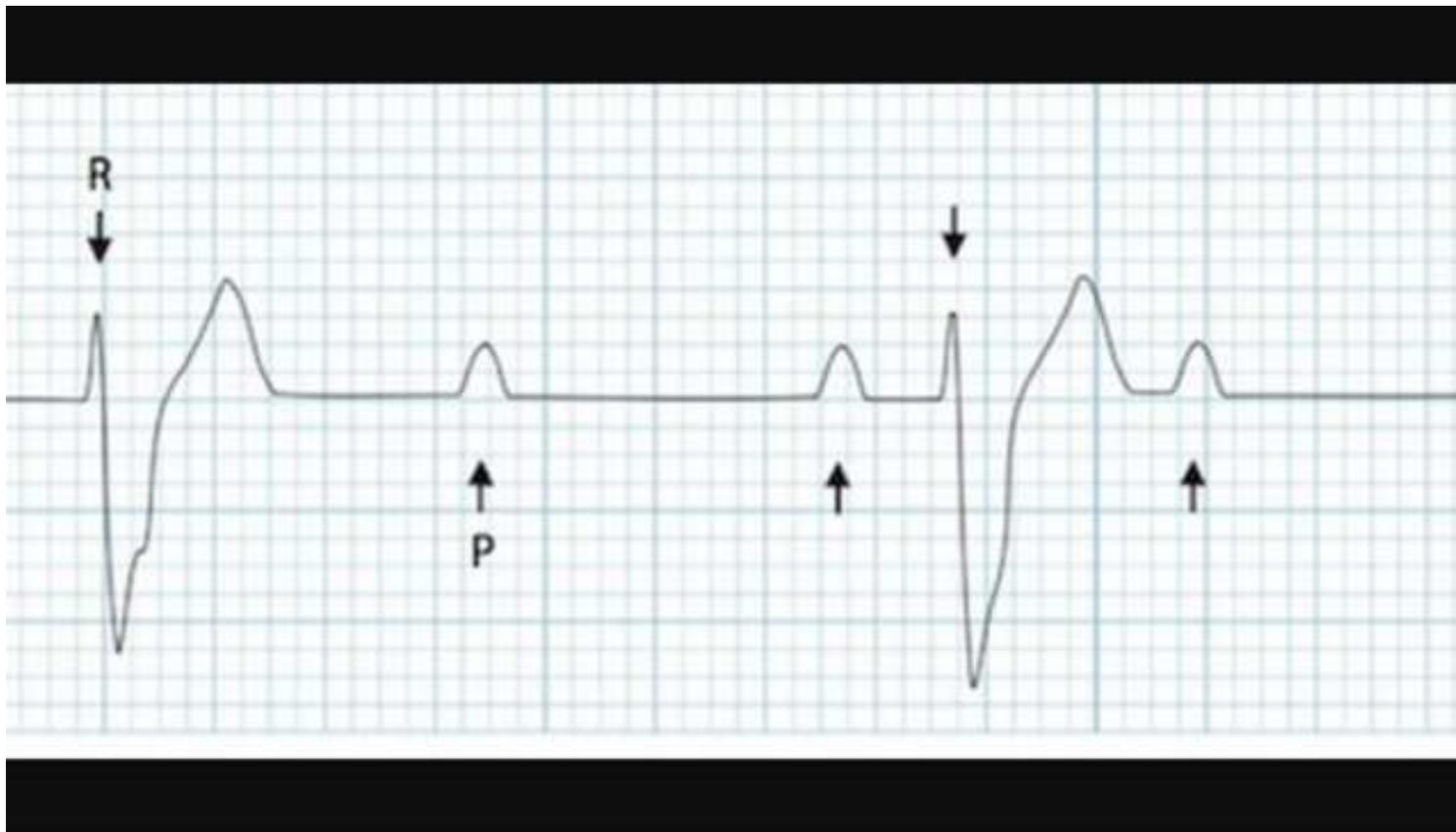
Physiopathologie du cœur dénervé



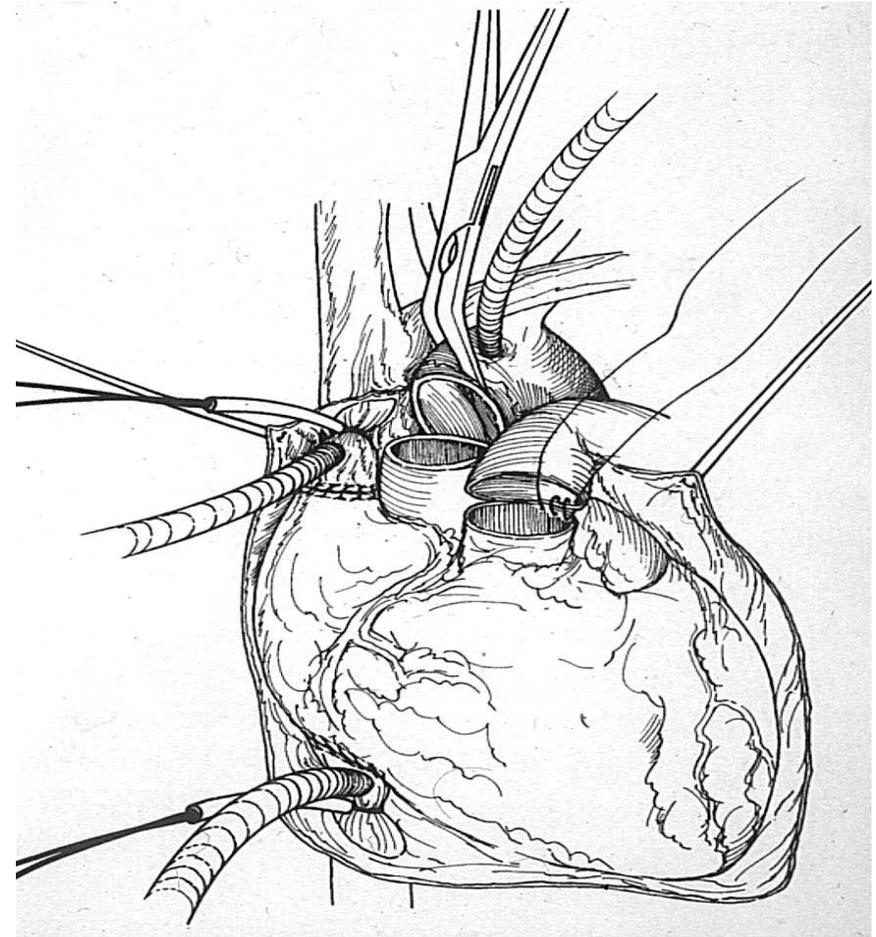
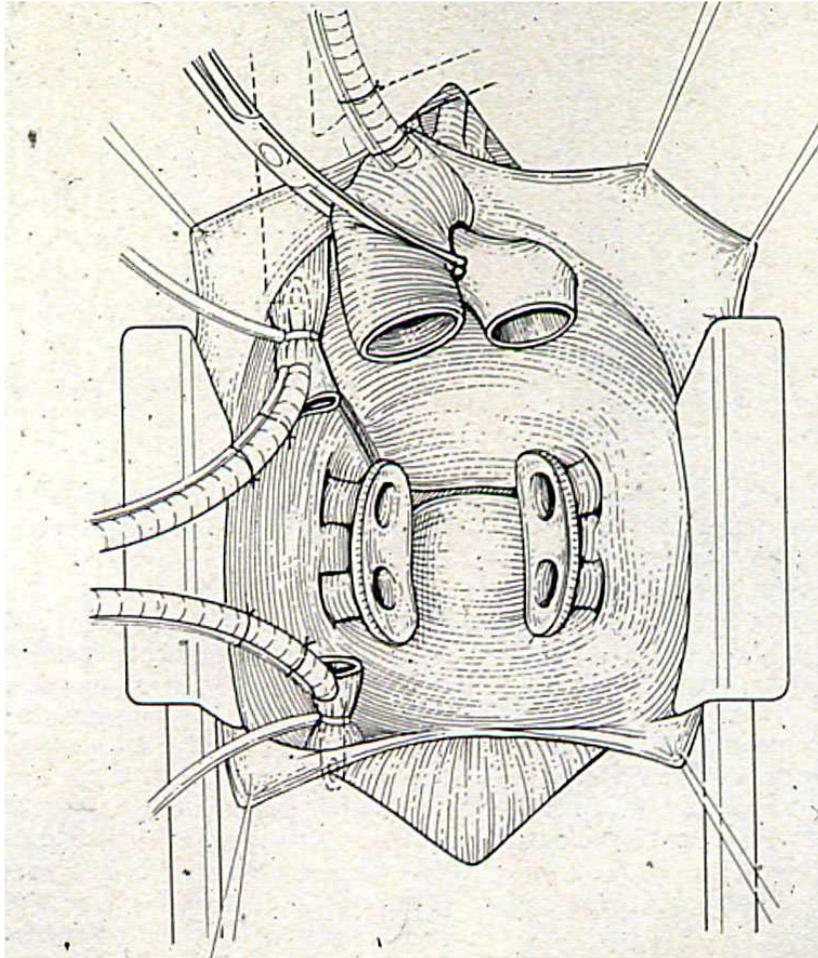
Physiopathologie du cœur dénervé



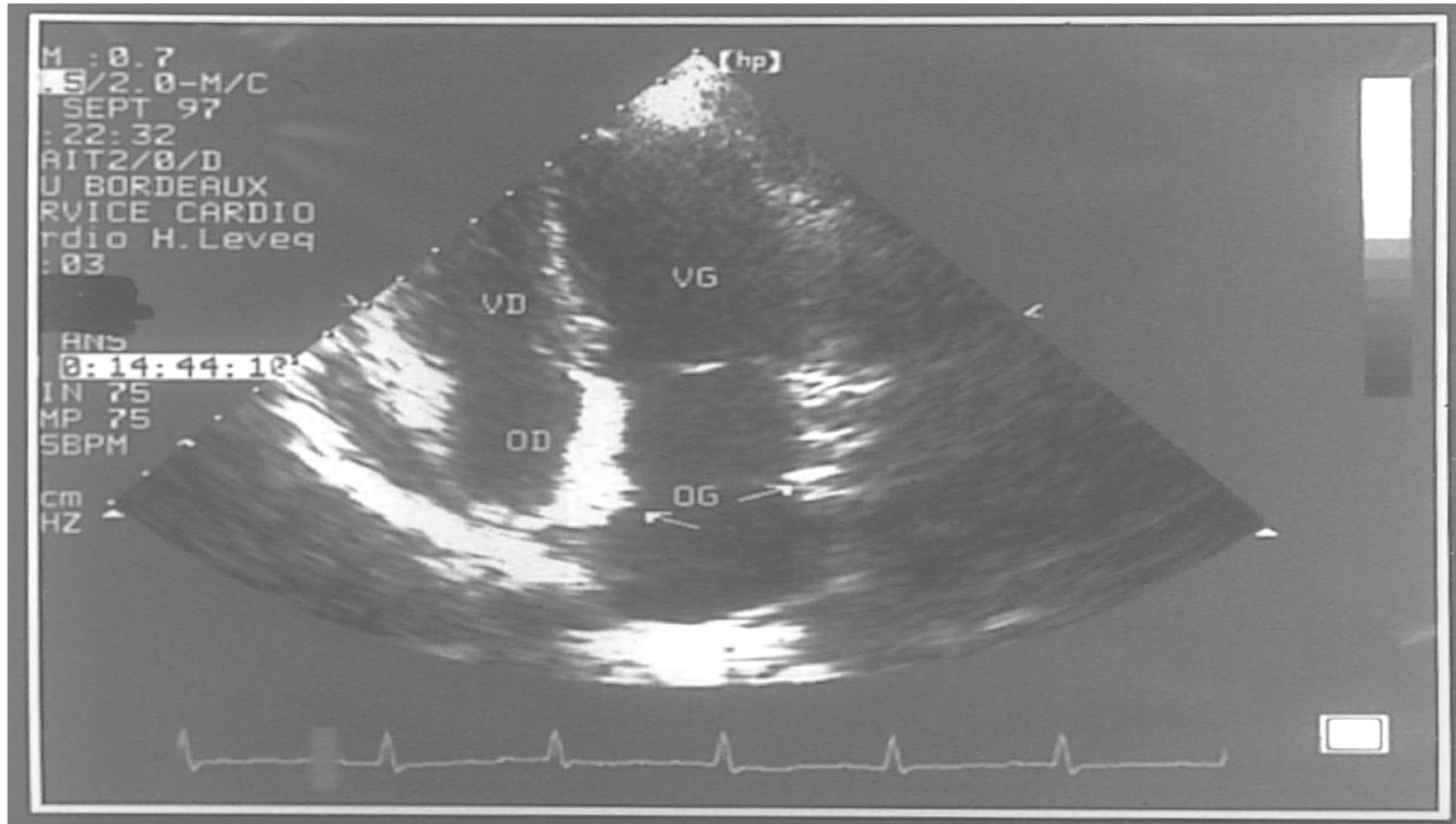
Physiopathologie du cœur dénervé



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 manœuvre de Valsalva ou au massage des sinus carotidien,
 - pas de tachycardie reflexe 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

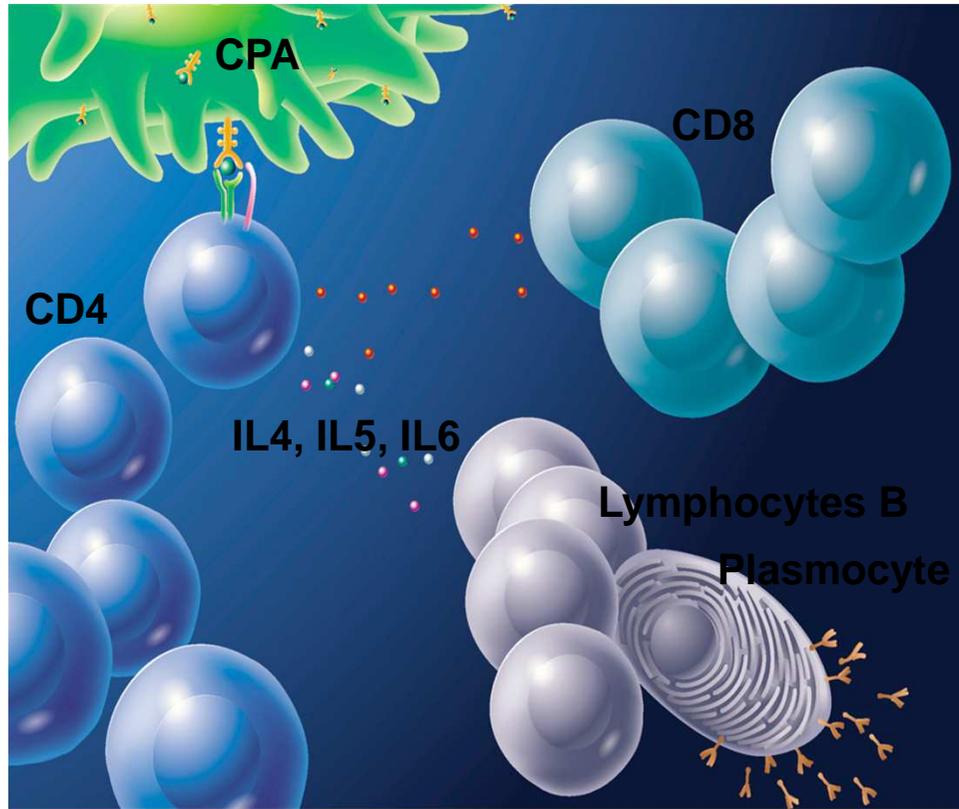
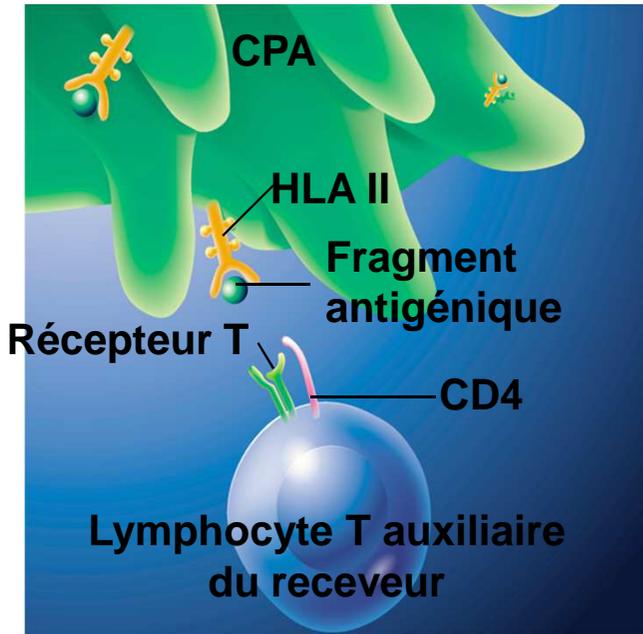
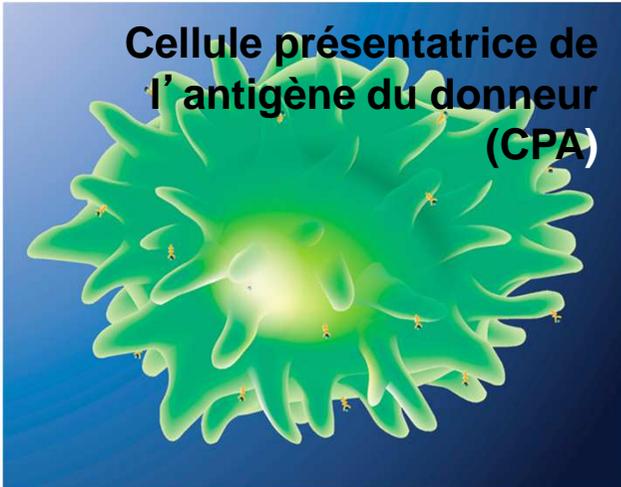
Physiopathologie du cœur dénervé

- 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



REPONSE
IMMUNITAIRE

Immuno-suppresseurs

Ciclosporine (NEORAL[®], SANDIMMUN[®])

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

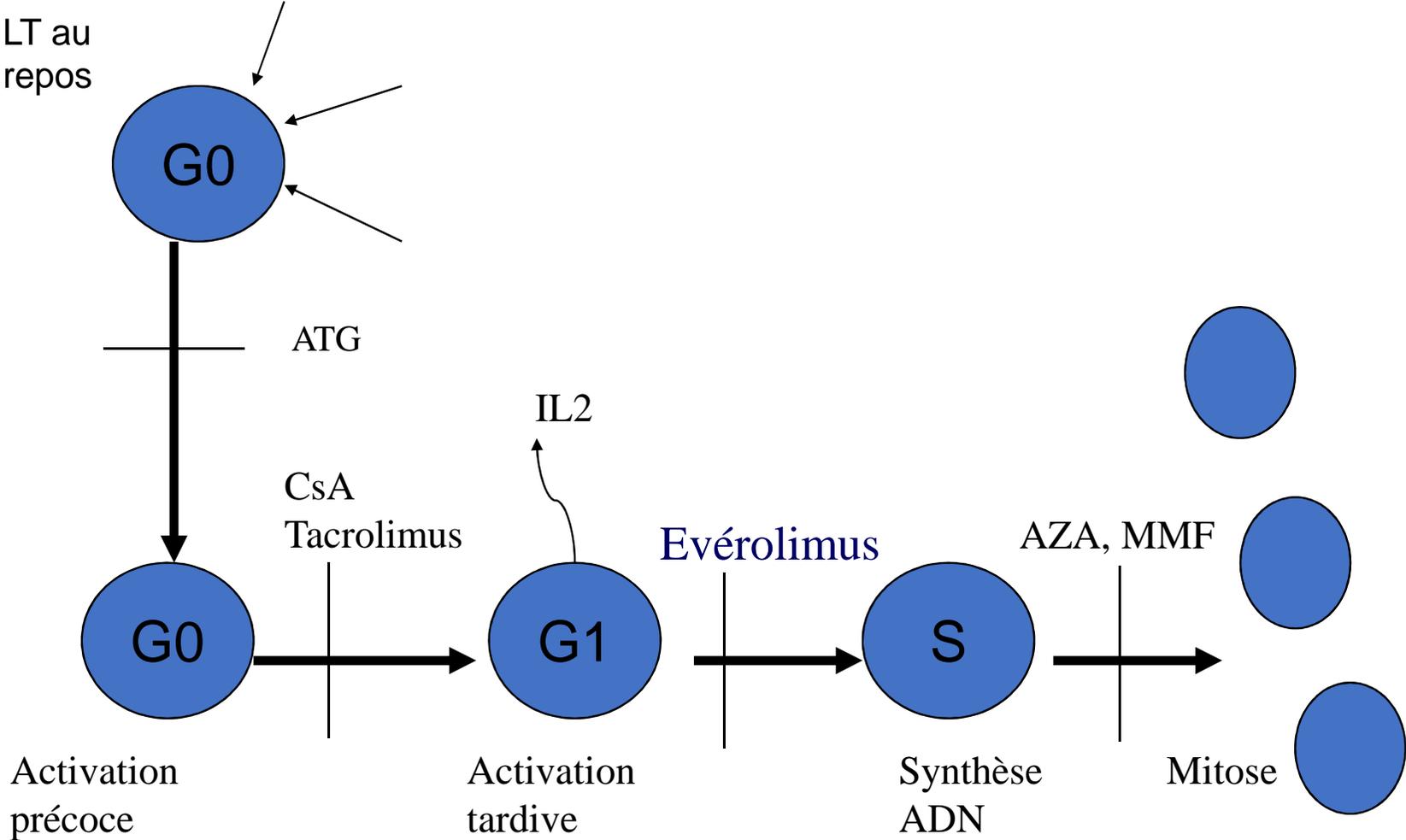
Acide Mycophénolique: Mycophénolate mofétil (CELLCEPT[®]), Mycophénolate sodique (MYFORTIC[®])

Corticostéroïdes

Everolimus (CERTICAN[®])

Azathioprine (IMUREL[®])

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 A, MMF = mycophenolate mofetil, OKT3 = monoclonal antibodies directed against CD-3 antigen of the surface of human T-lymphocytes, Ster = steroids, Tacr = tacrolimus (FK506).

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
Melphalan	Gentamycin
Nonsteroidal antiinflammatory drugs	Tacrolimus or cyclosporine

Ciclosporine

Table 1. Drugs That Affect Cyclosporine and Tacrolimus Blood Levels

Increase blood levels	Decrease blood levels
Bromocriptine	Carbamazepine
Chloroquine ^a	Octreotide ^a
Cimetidine ^b	Phenobarbital
Clarithromycin	Phenytoin
Co-trimoxazole	Rifampycin
Danazole	Ticlopidine ^a
Diltiazem	
Erythromycin	
Fluconazole	
Itraconazole	
Ketoconazole	
Metoclopramide	
Nicardipine	
Verapamil	

^a Reported with cyclosporine; may not interact with tacrolimus.

^b May not interact with cyclosporine.

Tacrolimus

- Métabolisme hépatique par le cytochrome P450 3A4
- Élimination 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
 - Élévations 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
- Élimination 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 ^a	71	31,161	91	15,499	...	
Renal dysfunction Creatinine, mg/dl	25	34,723	51	19,546	68	8,142
≤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	
Hyperlipidemia ^a	60.0	32,371	88	17,082	...	
Diabetes ^a	23	35,391	37	19,975	...	
CAV	7.8	32,292	29	14,808	48	4,944

CAV, cardiac allograft vasculopathy.

^aData 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.

Evaluation pré-opératoire

- Connaitre l'histoire de la maladie:
 - Date de la transplantation cardiaque
 - Traitement immunosuppresseur et taux des immunosuppresseurs
 - Épisodes de rejet?
 - Episodes 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 : cytolyse hépatique, cholestase? (mycophénolate)

Transfusions

- Recommandations de l'HAS: 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

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 branchr droit chez 30% des patients
 - 5% des patients auront besoin d'un Pacemaker
- HSHC pour pallier à l'insuffisance cortico-surrénalienne

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

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