

Nouvelles avancées en cardioprotection péri-opératoire

Mona Momeni¹, Stefan De Hert²

1. Département d'Anesthésiologie & Médecine Aiguë, Cliniques universitaires Saint Luc, UCLouvain; Institut de Recherche Expérimentale et Clinique, Pôle de Recherche Cardiovasculaire, Bruxelles

2. Département d'Anesthésiologie & Médecine Péri-opératoire, UZ Gent, Universiteit Gent

Avec l'âge croissant de la population, les problèmes de santé nécessitant une intervention chirurgicale vont augmenter. Parallèlement à l'âge avancé, la prévalence du diabète de type 2 augmentera. Cette revue discutera des avancées récentes dans le domaine de la cardioprotection péri-opératoire avec un accent particulier sur les stratégies visant à protéger le myocarde du patient diabétique et âgé. Elle ne traitera pas des éventuels effets cardioprotecteurs putatifs des opiacés et des agents anesthésiques.

Introduction

Selon les projections démographiques il y aura 78 millions de personnes âgées de 65 ans et plus aux États-Unis d'ici 2035. Les personnes âgées représentent une part croissante du nombre de cas de chirurgies (1). Avec l'âge, la prévalence des cardiopathies ischémiques augmente. La cardiopathie ischémique est l'une des principales causes de décès dans le monde (2). De même, la proportion de personnes âgées de > 65 ans augmente de plus en plus chez les personnes atteintes de diabète de type 2 (3). Les maladies cardiovasculaires, en particulier les cardiopathies ischémiques, constituent un facteur de risque important de morbidité et de mortalité chez les patients diabétiques (4).

Dans cette revue, nous décrivons les stratégies cardioprotectives récentes chez les patients diabétiques et les personnes âgées et discutons de leur application éventuelle dans le cadre péri-opératoire. Pour un aperçu complet des effets cardioprotecteurs des anesthésiques et des autres agents pharmacologiques couramment utilisés, nous encourageons le lecteur à aborder d'autres revues systématiques et narratives dans ce domaine (5, 6).

Diabète sucré de type 2

Lésion d'ischémie-reperfusion et cardioprotection dans le diabète

La reperfusion du myocarde ischémique est la clé principale de la préservation des

Les patients diabétiques semblent particulièrement vulnérables aux effets des lésions d'ischémie-reperfusion du myocarde.

tissus. Néanmoins, la reperfusion peut avoir des effets délétères, appelés lésions de reperfusion. Les principaux mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la lésion de reperfusion sont la surcharge en calcium et le stress oxydatif lors de la production d'espèces réactives de l'oxygène. Les autres mécanismes sont le dysfonctionnement mitochondrial, l'inflammation, l'apoptose, le stress du réticulum endoplasmique et l'activation des protéines kinases. Les patients diabétiques semblent particulièrement vulnérables aux effets des

lésions d'ischémie-reperfusion du myocarde. Les mécanismes sous-jacents exacts ne sont pas complètement connus, mais une augmentation du stress oxydatif basal due à une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et/ou à un système de défense antioxydant endogène déficient semblent jouer un rôle important (7). L'hyperglycémie chronique en tant que telle a également de graves répercussions sur le myocarde ischémié (8). De plus, les données animales et humaines montrent que l'effet cardioprotecteur ischémié est atténué chez les patients diabétiques (9). L'hyperglycémie altère davantage l'activation pharmacologique des canaux potassiques dépendant de l'ATP mitochondrial (KATP), responsables des effets de préconditionnement (10). En outre, de nombreux patients diabétiques prennent des agents hypoglycémiques de type sulfonylurée qui ferment les canaux KATP. L'activation de ces canaux étant l'un des mécanismes protégeant le myocarde contre les lésions d'ischémie-reperfusion, son blocage peut expliquer les effets cardioprotecteurs altérés des stratégies de préconditionnement observés chez de nombreux patients diabétiques.

La metformine et ses actions cardioprotectrices

La metformine est un antidiabétique oral largement utilisé chez les patients diabétiques. Le développement de l'acidose lactique est la principale préoccupation liée à l'utilisation de la metformine durant la période péri-opératoire.

Il est intéressant de noter que des données récentes montrent des preuves des effets cardioprotecteurs de la metformine (11). L'action principale de la metformine semble être l'activation de la protéine kinase activée par l'adénosine monophos-

phate (AMPK), qui augmente la tolérance aux lésions d'ischémie-reperfusion. L'activation de l'AMPK entraîne également la phosphorylation de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS), l'augmentation de la biodisponibilité de l'oxyde nitrique (NO) et la prévention de l'ouverture du pore de transition de perméabilité mitochondriale (mPTP) lors de la reperfusion. La régulation de la synthèse de NO endothélial et myocardique par la phosphorylation de plusieurs sites eNOS semble être essentielle dans la physiopathologie de différentes maladies cardiovasculaires et explique les effets bénéfiques sur les lésions d'ischémie-reperfusion. En outre, la metformine stimule la formation intracellulaire de l'adénosine. La stimulation des récepteurs de l'adénosine active la voie de recyclage kinase de lésion de reperfusion (RISK), qui contribue à son tour à la phosphorylation d'eNOS et empêche l'ouverture de la mPTP (12). Bien que divers effets positifs sur la lésion d'ischémie-reperfusion aient été largement démontrés, de tels effets n'ont pu être reproduits dans les modèles porcins (13, 14).

Metformine et données de résultats cliniques

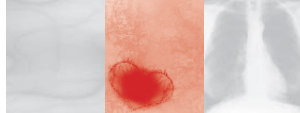
Compte tenu de ses effets cardioprotecteurs théoriques, la metformine a fait l'objet de nombreuses études au cours des dernières années. Des études prospectives et rétrospectives ont montré l'efficacité de la metformine dans la réduction des événements cardiovasculaires, la mortalité et les taux de réadmission à l'hôpital chez les patients insuffisants cardiaques et diabétiques (15, 16), ainsi que chez les patients atteints de coronaropathie et de diabète (17). Chez les patients non diabétiques, la metformine ne semble pas être associée à des effets bénéfiques sur le pronostic cardiovasculaire (18).

Nouveaux médicaments antihyperglycémiques et données sur les résultats cardiovasculaires

Les inhibiteurs du cotransporteur-2 sodium-glucose (inhibiteurs du SGLT2 ; «gliflozines») et les agonistes du récepteur du «peptide-1 ressemblant au glucagon» (agonistes du GLP-1) sont deux nouvelles classes d'agents anti-hyperglycémiques (19, 20). Les inhibiteurs du cotransporteur-2 sodium-glucose fonctionnent en augmentant l'excrétion urinaire du glucose dans les tubules rénaux. Les agonistes du récepteur du peptide-1 ressemblant au glucagon exercent leur fonction sur la base de l'effet incrétine, une réponse permettant de libérer davantage d'insuline suite à l'élévation post-prandiale du glucose. La sécurité cardiovasculaire des deux agents a été largement évaluée au cours des dernières années. Non seulement les résultats d'essais contrôlés randomisés avec ces nouveaux agents ont démontré leur sécurité cardiovasculaire, mais leurs effets bénéfiques sur le pronostic cardiovasculaire justifient des recherches plus approfondies (21, 22).

β-bloquants et leurs effets cardioprotecteurs chez les patients diabétiques

Les β-bloquants sont recommandés comme médicaments cardioprotecteurs chez les patients atteints de coronaropathie (23) et d'insuffisance cardiaque congestive (24). En effet, leur utilisation est associée à une réduction de la mortalité et à une réduction de l'infarctus du myocarde récurrent. Les bêta-bloquants diminuent également la mortalité chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique et de dysfonctionnement systolique. Les patients diabétiques présentent souvent des facteurs de risque cardiovasculaires différents. L'essai DIPOM (*Diabetes Postoperative Mortality and Morbidity*) a évalué les effets à



CARDIOLOGIE

long terme de 100mg de métoprolol ou d'un placebo sur la mortalité et la morbidité chez les patients diabétiques subissant une chirurgie majeure non cardiaque (25). Cette étude n'a pas permis de démontrer l'avantage du traitement par β -bloquants dans le cadre péri-opératoire chez les patients diabétiques. Très récemment, la relation entre l'utilisation de β -bloquants et la mortalité toutes causes confondues a été évaluée chez les patients atteints ou non de diabète sucré (26). La mortalité des patients diabétiques prenant des β -bloquants s'est avérée plus élevée que celle des diabétiques n'ayant pas pris de β -bloquants. Bien que les auteurs ne puissent expliquer la raison exacte de ces différences observées, ils émettent l'hypothèse que les effets indésirables sur le métabolisme du glucose (davantage d'hypoglycémies et d'hypoglycémies asymptomatiques chez les diabétiques) et la prise de poids induite par les β -bloquants pourraient entraîner un risque accru de mortalité. Ce qui est vrai du point de vue cardioprotecteur chez les non-diabétiques peut ne pas être nécessairement pertinent chez les patients atteints de diabète sucré.

Vieillesse

Lésion d'ischémie-reperfusion et la cardioprotection dans le myocarde âgé

Le vieillissement induit des modifications structurelles et fonctionnelles de tous les organes du corps humain, y compris le cœur, qui devient alors encore plus sensible aux effets néfastes de l'ischémie-reperfusion (27). De plus, des études expérimentales ont montré que le myocarde vieillissant répondait moins au préconditionnement ischémique (28). Le pré-conditionnement avec des anesthésiques par inhalation semble également être moins efficace dans un myocarde âgé (29).

Études de cardioprotection péri-opératoire tenant compte de l'âge du patient

Selon divers travaux expérimentaux, le myocarde âgé répond moins bien aux mesures cardioprotectrices. peu d'études cliniques ont clairement analysé la relation possible entre l'étendue de la cardioprotection péri-opératoire et l'âge. Les données cliniques disponibles ne permettent pas de déterminer avec certitude si une cardioprotection considérable peut être réalisée chez les personnes âgées (30). Il est toutefois difficile de donner une définition précise de ce qu'on appelle «le myocarde âgé». Plus que l'âge chronologique du patient, les conditions qui influencent les mécanismes de protection endogènes du myocarde pourraient affecter la réponse du cœur à divers mécanismes de protection. L'activité physique fait partie de ces mécanismes de protection (31, 32). Les essais futurs devront prendre en compte ces aspects.

Ce qui est vrai du point de vue cardioprotecteur chez les non-diabétiques peut ne pas être nécessairement pertinent chez les patients atteints de diabète sucré.

Comédication

Les personnes âgées prennent souvent divers médicaments à visée cardiovasculaire (et autres). Ces traitements, seuls ou en combinaison, peuvent interférer avec les mécanismes cardioprotecteurs. Certaines de ces pharmacothérapies ont été discutées dans cet article. Les autres médicaments couramment utilisés qui ont été étudiés dans le contexte de la cardioprotection péri-opératoire sont les suivants: 1) les statines, 2) les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC)/antagonistes des récepteurs de l'angiotensine et 3) les

antagonistes des canaux calciques. Les interactions entre ces médicaments et certaines stratégies de cardioprotection péri-opératoire a été étudiée dans différents essais.

Statines

Ces dernières années, on s'est beaucoup intéressé aux effets pléiotropes des statines contribuant à leurs effets cardioprotecteurs (33). Il semble que le traitement par statine soit associé à une incidence plus faible d'infarctus du myocarde postopératoire en chirurgie non cardiaque, mais pas en chirurgie cardiaque. Sur la base des preuves disponibles en 2014, les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie/ Société Européenne d'Anesthésiologie (ESC/ESA) sur la chirurgie non cardiaque recommandent la classe I pour la continuation péri-opératoire des statines, en faveur des statines à longue demi-vie ou extended release formulation. Une recommandation de classe IIa a été donnée pour l'initiation préopératoire du traitement par statine chez les patients subissant une chirurgie vasculaire, idéalement au moins 2 semaines avant l'intervention (34).

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine

Une vaste méta-analyse d'essais cliniques randomisés sur les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone chez des patients hypertendus a montré que la mortalité toutes causes confondues était significativement réduite avec ces médicaments par rapport aux contrôles. Cependant, l'effet observé résulte des seuls IEC. Cette diminution de la mortalité n'a pas pu être démontrée avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (35). Lorsqu'ils sont utilisés dans la période péri-opératoire, les deux médicaments peuvent induire une hypoten-

sion, susceptible d'entraîner une résistance aux vasopresseurs chez certains patients. Par conséquent, lorsque ces médicaments sont utilisés pour l'hypertension, leur sevrage 24 heures avant l'intervention chirurgicale a été recommandé. Il s'agit d'une recommandation de classe IIa des directives ESC/ESA sur les chirurgies non cardiaques (34). Ces directives recommandent le maintien des IEC ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sous surveillance étroite pendant la chirurgie non cardiaque chez les patients stables présentant une insuffisance cardiaque et un dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (IIa).

Antagonistes des canaux calciques

Peu d'études bien menées ont évalué les effets bénéfiques des antagonistes des canaux calciques au cours de la période péri-opératoire. Les directives de l'ESC/ESA de 2014 recommandent que le maintien ou l'introduction des antagonistes des canaux calciques réduisant la fréquence cardiaque soit envisagée chez les patients ne tolérant pas les β -bloquants (34).

Conclusions

La prévention de la morbidité et de la mortalité péri-opératoires est un défi pour les patients diabétiques et les personnes âgées. Le traitement chronique à la metformine a montré des résultats prometteurs chez les patients diabétiques. Ses effets cardioprotecteurs péri-opératoires doivent encore être étudiés. Néanmoins, son retrait avant toute intervention chirurgicale peut ne pas être justifié, car le risque d'acidose lactique est extrêmement faible. Les β -bloquants pourraient ne pas avoir les mêmes effets bénéfiques chez les patients diabétiques que chez les non-diabétiques. Leur utilisation doit être soigneusement évaluée chez les patients diabétiques soumis à un traitement médical maximal. L'âge avancé

est souvent associé à une morbidité cardiovasculaire significative et la comédication est souvent observée chez les patients âgés. Les données actuelles soutiennent fortement le maintien des statines dans la période péri-opératoire. Les IEC réduisent la mortalité toutes causes confondues lorsqu'on les utilise pour traiter l'hypertension et ne doivent être arrêtés que 24 heures avant la chirurgie afin d'éviter une hypotension.

Les IEC réduisent la mortalité toutes causes confondues lorsqu'on les utilise pour traiter l'hypertension et ne doivent être arrêtés que 24 heures avant la chirurgie afin d'éviter une hypotension.

En conclusion, la traduction de la cardioprotection dans le contexte clinique, où l'âge avancé et diverses comorbidités sont courants, nécessite des études expérimentales et cliniques bien conçues.

Références

1. Etzioni DA, Liu JH, O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Elderly patients in surgical workloads: a population-based analysis. *Am Surg* 2003;69:961-65.
2. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 Update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e69-e492.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047-53.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
5. De Hert SG, Preckel B, Hollmann MW, Schlack WS. Drugs mediating myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:985-95.
6. Thielmann M, Sharma V, Al-Attar N, Bulluck H, Bisleri G, Bunge J, et al. ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Eur Heart J* 2017;38:2392-411.
7. Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest* 2005;115:500-8.
8. Gu W, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus. *Anesthesiology* 2003;98:774-9.
9. Miki T, Itoh T, Sunaga D, Miura T. Effects of diabetes on myocardial infarct size and cardioprotection by preconditioning and postconditioning. *Cardiovasc Diabetol* 2012;13:11-67.
10. Kersten JR, Montgomery MW, Ghassemi T, Gross ER, Toller WG, Pagel PS, et al. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:1744-50.
11. Varjabedian L, Bourji M, Pourafkari L, Nader ND. Cardioprotection by Metformin: Beneficial effects beyond glucose reduction. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018;18:181-93.
12. El Messaoudi S, Rongen GA, Riksen NP. Metformin therapy in diabetes: the role of cardioprotection. *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:314.
13. Techiryan G, Weil BR, Palka BA, Canty JM Jr. Effect of intra-coronary metformin on myocardial infarct size in swine. *Circ Res* 2018;123:986-95.
14. Bell RM, B?tker HE, Carr RD, Davidson SM, Downey JM, Dutka DP, et al. 9th Hatter Biannual Meeting: position document on ischaemia/reperfusion injury, conditioning and the ten commandments of cardioprotection. *Basic Res Cardiol* 2016;111:41.
15. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583-90.
16. Romero SP, Andrey JL, Garcia-Egido A, Escobar MA, Perez V, Corzo R, et al. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community. *Int J Cardiol* 2013;166:404-12.
17. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L, DIGAMI 2 Investigators. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008;29:166-76.
18. Hartman MHT, Prins JKB, Schurer RAJ, Lipsic E, Lexis CPH, van der Horst-Schrivers ANA, et al. Two-year follow-up of 4 months metformin treatment vs. placebo in ST-elevation myocardial infarction: data from the GIPS-III RCT. *Clin Res Cardiol* 2017;106:939-46.
19. Tran KL, Park YI, Pandya S, Muliyl NJ, Jensen BD, Huynh K, et al. Overview of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Am Health Drug Benefits* 2017;10:178-88.
20. Ahmed HM, Khraishah Haitham, Leslie Cho. Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *Eur Heart J* 2018;39:2368-75.
21. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:105-13.
22. Giugliano D, Meier JJ, Esposito K. Heart failure and type 2 diabetes: From cardiovascular outcome trials, with hope. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1081-7.
23. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44-e164.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
25. Juul AB, Wetterstev J, Gluud C, Kofoed-Enevoldsen A, Jensen G, Callesen T, et al. Effect of perioperative beta blockade in patients with diabetes undergoing major non-cardiac surgery: randomised placebo controlled, blinded multicentre trial. *BMJ* 2006;332:1482.
26. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking β -blockers. *Mayo Clin Proc* 2018;93:409-18.
27. Jahangir A, Sagar S, Terzik A. Aging and cardioprotection. *J Appl Physiol* 2007;103:1220-28.
28. Abete P, Ferrara N, Cioppa A, Ferrara P, Bianco S, Calabrese C, et al. Preconditioning does not prevent postischemic dysfunction in aging heart. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1777-86.
29. Sniecinski R, Liu H. Reduced efficacy of volatile anesthetic preconditioning with advanced age in isolated rat myocardium. *Anesthesiology* 2004;100:589-97.
30. Wu ZK, Pehkonen E, Laurikka J, Kaukinen L, Honkonen EL, Kaukinen S, et al. The protective effects of preconditioning decline in aged patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122:972-8.
31. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Sagnelli E, Manzi M, Carnovale V, et al. High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1357-65.
32. Thiele RH. Subcellular energetics and metabolism: Potential therapeutic applications. *Anesth Analg* 2017;124:1872-85.
33. Mihos CG, Pineda AM, Santana O. Cardiovascular effects of statins, beyond lipid-lowering properties. *Pharmacol Res* 2014;88:12-9.
34. Kristensen SD, Knutti J, Saraste A, Anker S, B?tker HE, De Hert S, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:517-73.
35. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Bruggs JF, Fox K, Mourad JJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J* 2012;33:2088-97.