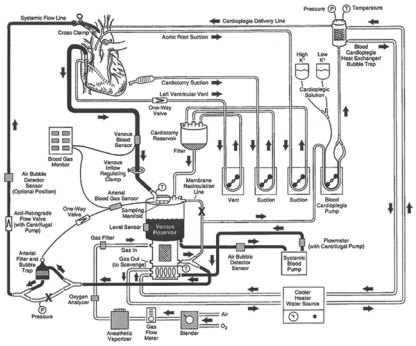
MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES INDUITES PAR LA CEC

G. BARDONNEAU
PH service anesthésie-réanimation cardiovasculaire Haut-Lévèque



AE. Barry et al. Anesth Analg 2015 Apr;120(4):749-69.

PLAN

- Principes pharmacologiques
- Modifications induites par la CEC

POURQUOI CE COURS?

- Objectif de l'anesthésie: amnésie, analgésie, relaxation musculaire
- La chirurgie cardiaque et la circulation extra corporelle vont modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (hémodilution, hypothermie, diminution de la perfusion d'organe…)
- Le "monitoring" clinique est pris en défaut (rythme cardiaque, fréquence respiratoire, EtCo2…)

MONITORING DES BESOINS EN AGENTS ANESTHÉSIQUES

NOTIONS FONDAMENTALES

- **Pharmacocinétique (PK):** conditionne la relation entre dose injectée et concentration au site d'action (distribution, métabolisme, élimination)
- **Pharmacodynamie (PD):** conditionne relation entre concentration au site d'action et effet observé (récepteurs…)

Dose injectée => PK => concentration => PD => effet obtenu

EN CHIRURGIE CARDIAQUE AVEC CEC

- Drogues administrées par voie intra-veineuse ou inhalée
- **Biodisponibilité 100%** (fraction et vitesse V1)
- Impact de la circulation extra corporelle (adsorption, débits régionaux, hypothermie, …)
- Syndrome inflammatoire

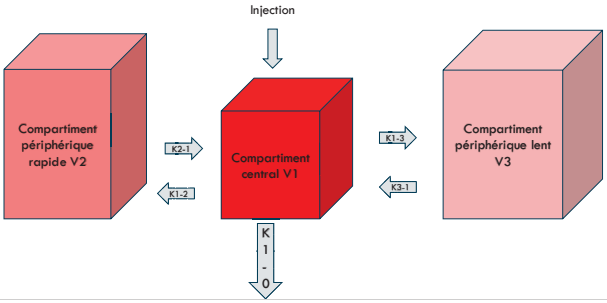
Vont aboutir à des modifications de PK/PD.

Multifactorielles, difficilement modélisable.

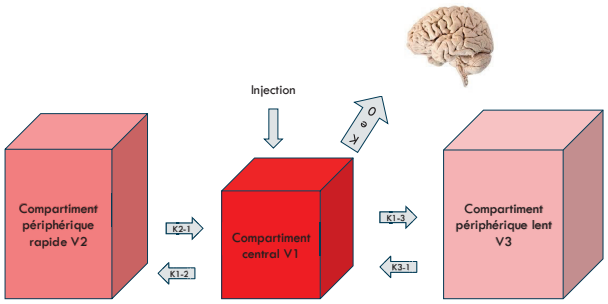
Réduction ou **accentuation** des effets pharmacologiques

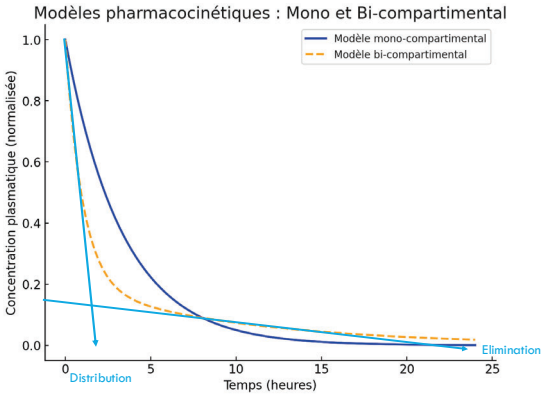
Implications cliniques

BASES DE PHARMACOCINÉTIQUE



MODÈLE « QUADRUPLE » COMPARTIMENTAL





BASES DE PHARMACOCINÉTIQUE

Décroissance des concentrations sanguines (V1) via deux phénomènes:

- Distribution:

Dans le compartiment central

Vers les compartiments périphériques V2 et V3

Ces échanges vont être dépendant de la fixation protéique, liposolubilité, degré de ionisation (pH)

- Elimination:

Organe dépendante, par biotransformation (foie, rein, poumon…), excrétion (rein++)

Organe indépendante, via des estérases plasmatique

Etat de perfusion des compartiments (V2,V3, …) et l'âge (Ke0) conditionnent les constantes de transferts

Teneur en graisse (peu vascularisée V3) = zone de stockage et accumulation de drogues liposolubles (agents anesthésiques)

Age, sexe, dysfonction d'organes (insuffisance rénale, et/ou hépatique) et syndrome inflammatoire (CEC, …) conditionnent l'élimination

Accumulation des drogues en cas de perfusion continue nécessitant une adaptation des vitesses de perfusion (modèle PK, titration,…)

BASES DE PHARMACOCINÉTIQUE

Volume de distribution (Vd):

- Volume théorique ou « fictif » dans lequel il faudrait diluer la dose d'agent administré (injecté) pour obtenir sa concentration sanguine à l'équilibre.
- Intensité de la distribution du médicament dans l'organisme (V1,V2, V3…) et peut donc excéder largement le volume sanguin total (Vd steady state).

Un antibiotique à la dose de 1g est injecté en intra veineux. Sa concentration plasmatique à l'équilibre 20µg/ml. Quel est son Vd ?

BASES DE PHARMACOCINÉTIQUE

Distribution:

Liaison aux protéines plasmatiques (albumine, alpha1-glycoprotéine, lipoprotéines)

Seule la fraction libre est active

Liposolubilité va conditionner la diffusion dans les tissus riches en lipides (cerveau, graisse…)

Les médicaments hydrosolubles vont plus rester dans les compartiments bien vascularisés

BASES PHARMACOCINÉTIQUE

Clairance (Cl):

- Capacité de l'organisme à éliminer une molécule
- **Volume du compartiment central (volume sanguin) totalement épuré de la molécule par unité de temps (mL/min)**
- Somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament (rein, foie, poumon…)
- Deux aspects complémentaires, la biotransformation en métabolites dans différents organes (foie++, intestin, …) et l'excrétion du composé inchangé (rein, voies biliaires, sueurs, …)

BASES PHARMACOCINÉTIQUE

Demi-vie d'élimination :

Temps nécessaire pour passer de la concentration plasmatique d'un médicament à sa moitié.

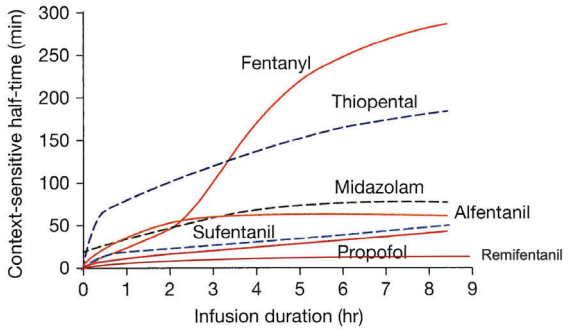
$$\mathbf{T1/2} = \mathbf{0,693} * \frac{Vd}{Cl}$$

Demi-vie contextuelle :

Développé en cas de perfusion continue car demi-vie d'élimination peu adaptée

Temps pour que la concentration de médicament diminue de moitié à l'arrêt de la perfusion.

Utile en cas de perfusion continue et donc d'accumulation de l'agent pharmacologique (retour vers le compartiment central et élimination)



Hughes et al. Anesthesiology 1992; 76:334-41

BASES PHARMACOCINÉTIQUES

Elimination

- **Biotransformation hépatique**

Réaction de phase 1

Oxydation, réduction, hydrolyse

Réaction de phase 2 (cytosol)

Couplage drogue à un substrat endogène (conjugaison)

- **Excrétion biliaire**
- **Excrétion rénale**

BASES DE PARMACOCINÉTIQUE

Formes du principe actif:

- Liées aux érythrocytes (rapport érythro-plasmatique du médicament)
- Liées aux protéines (albumine, **alpha-1-glycoprotéine acide**, lipoprotéine, globuline…)

Ces fixations sont réversibles, et seules les formes libres seront actives, et diffuseront vers le site d'effet

L'hémodilution, l'inflammation, … vont modifier cet équilibre.

BASES DE PHARMACODYNAMIE

- **L'interaction entre le médicament et sa cible biologique,** généralement un récepteur, une enzyme ou un canal ionique.
- **La relation dose-effet,** qui décrit la manière dont l'intensité de la réponse pharmacologique varie en fonction de la concentration du médicament.
- **Les mécanismes de signalisation et de modulation,** qui influencent la réponse cellulaire et tissulaire après la liaison du médicament.

Objectif de mimer ou inhiber l'action « physiologique »

BASES DE PHARMACODYNAMIE

Intéraction du médicament avec un récepteur cellulaire spécifique

Activation du récepteur qui va aboutir à des modifications intra cellulaires

Entraine des changements dans la fonction cellulaire

Certains médicaments vont se fixer à un récepteur et mimer un effet physiologique: **agoniste,** d'autres vont interférer entre le ligand et son récepteur: **antagoniste**

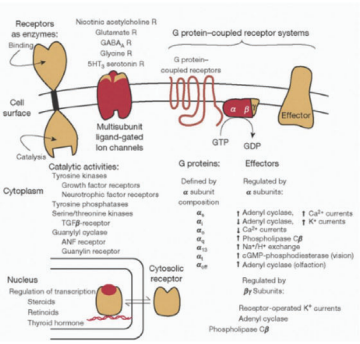
BASES DE PARMACODYNAMIE

Il existe 3 types de récepteurs membaranaires:

- Couplés aux protéines G

- Récepteurs enzymatiques

- Récepteurs ionotropes



Hardman JG, Limbird LE. Montréal, QC : McGraw-Hill, 1996 : 32.

IMPACT DE LA CEC

Hémodilution

Hypothermie

Altération de la perfusion d'organe (perte de pulsatilité)

Equilibre acide base

Inflammation

Adsorption par membrane oxygénateur

Séquestration ou absorption dans certains organes (poumons)

Altération des récepteurs pharmacologiques

Vont aboutir à des modifications de PK/PD

HÉMODILUTION

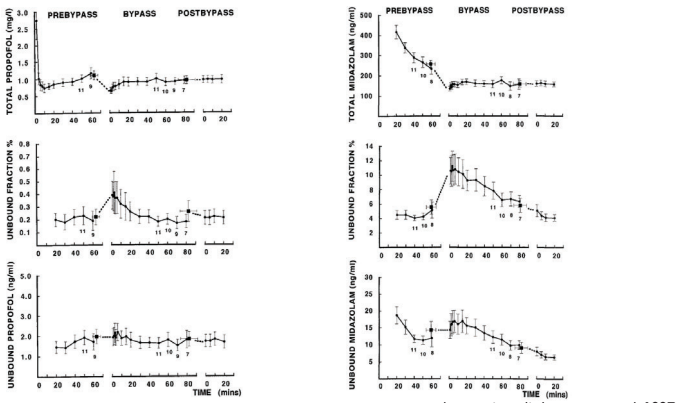
Va dépendre du volume de priming

Va dépendre du type de priming, avec une moins bonne solubilité dans les cristalloïdes/albumine que dans le sang

Va entrainer une diminution des concentrations de médicament IV et inhalé

Rapidement contre balancé par une diminution de la concentration en protéines

Augmentation de la concentration libre de médicament, surtout si médicament à forte fixation protéique



dawson pj. cardiothorac vasc anesth 1997

	Awake	Before heparin	After heparin, before CPB	During CPB (1 min)	During hypothermic CPB	After CPB, before protamine	After protamine
Time from awake sample (min)		87 (79–95)	96 (87–105)	113 (104–121)	142 (131–153)	210 (194–225)	228 (211–244)
Total propofol (μg ml⁻¹)	NA	2.4 (2.1–2.7)	2.6 (2.3–2.8)	1.7 (1.5–2.0)†‡	2.1 (1.7–2.4)	1.7 (1.4–2.0)†‡	1.7 (1.5–2.0)†‡
Unbound propofol (μg ml⁻¹)	NA	0.04 (0.03–0.04)	0.06 (0.040.07)	0.06 (0.040.07)	0.07 (0.040.10)†	0.04 (0.030.05)	0.02 (0.020.03)‡§
Plasma unbound fraction (%)	NA	1.5 (1.1–1.9)	2.3 (1.7–2.9)	3.5 (2.5–4.5)†	3.7 (2.3–5.1)†	2.6 (1.9–3.3)	1.5 (1.2–1.7)§
Blood PCV	NA	0.37 (0.35–0.39)	0.37 (0.34–0.39)	0.25 (0.23–0.27)†‡	0.25 (0.24–0.27) †‡	0.28 (0.26–0.30)†‡	0.29 (0.28–0.30)†‡§
Serum albumin (g litre⁻¹)[1]	NA	36 (34–38)	37 (35–39)	22 (19–24)†‡	21 (18–23)†‡	24 (22–26)†‡§	25 (24–27)†‡§
Latency of Nb wave (ms)[2]	41 (33–48)	71 (67–74)*	67 (62–71)*	73 (68–77)*	79 (73–85)*‡	66 (65–68)*§	70 (65–76)*

M. Hynynen et al. British Journal of Anaesthesia 1996;77:360–364

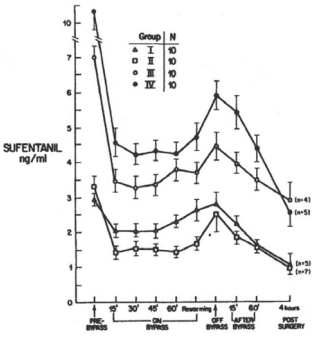
SEQUESTRATION ORGANES ET CIRCUIT

Le flux pulmonaire est diminué ++ en CEC, maintenu via la circulation bronchique.

Certains curares et morphiniques vont être séquestrés pendant le clampage.

Séquestration dans les composants de la CEC (tubing)

Elimination, adsorption par l'oxygénateur

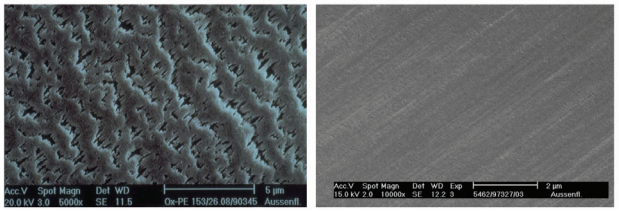


R. Okutani et al. Anesth Analg . 1988 Jul;67(7):667-70.

SÉQUESTRATION CIRCUIT

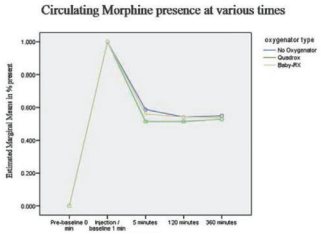
Membrane microporeuses
(Polypropylène,PPL)

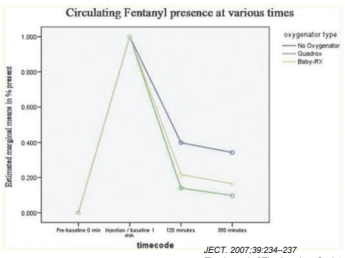
Membrane de diffusion
(Polyméthylpentène, PMP)



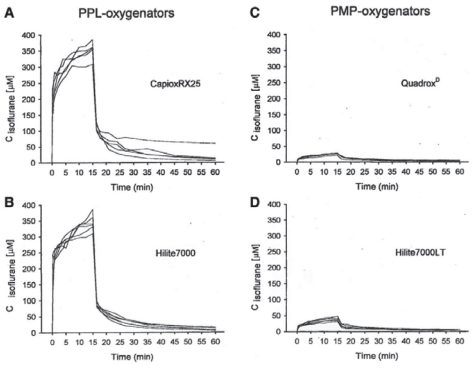
hynynen M et al. acta anesthesiol scand 1987; 31:708

SÉQUESTRATION CIRCUIT





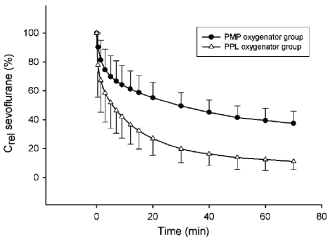
JECT. 2007;39:234–237
The Journal of The American Society of Extra-Corporeal Technology

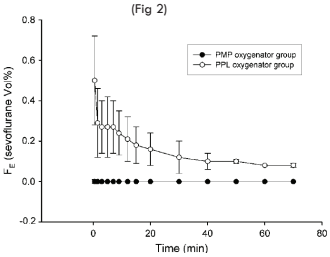


Administration d'isoflurane 1% sur la CEC pendant 15 minutes. Comparaison membrane polypropylène (PPL) vs polyméthylpentène (PMP)

hynynen M et al. acta anesthesiol scand 1987; 31:708

Anesthésie avec sevoflurane avant départ en CEC, puis relai propofol. Mesure concentration de sevoflurane dans le sang (Fig 1), mesure de la Fe sur oxygénateur (Fig 2)





Prasser and al. eur j anesthesiol 2008; 25:152-7

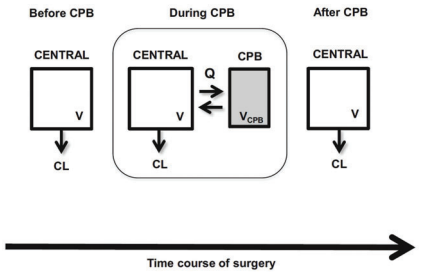
PHARMACOCINÉTIQUE DE LA CEFAZOLINE EN CEC

Population pharmacokinetics of cefazolin before, during and after cardiopulmonary bypass in adult patients undergoing cardiac surgery

Mizuho Asada[1] · Masashi Nagata[1,2] · Tomohiro Mizuno[3] · Tokujiro Uchida[4] · Hiromitsu Takahashi[1] · Koshi Makita[4] · Hirokuni Arai[3] · Shinichi Kijima[5] · Hirotoshi Echizen[6] · Masato Yasuhara[2]

Received: 21 July 2020 / Accepted: 13 November 2020

Etude de 2020 s'intéressant à la pharmacocinétique de la céfazoline en CEC.
Objectif de développer un **modèle pharmacocinétique populationnel (PPK)** pour mieux comprendre la distribution de la céfazoline et évaluer l'efficacité des protocoles actuels de prophylaxie antibiotique.



European Journal of Clinical Pharmacology
https://doi.org/10.1007/s00228-020-03045-1

Table 2 Model-based PPK parameters and values obtained by bootstrapping

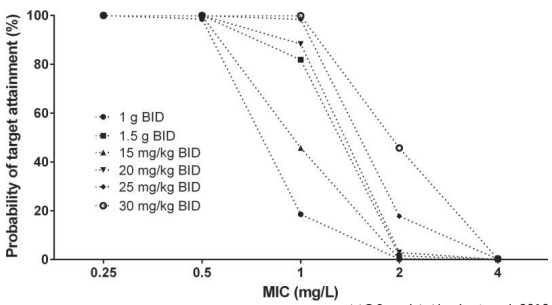
Parameter	Final model		Bootstrap estimates ($n = 1000$)	
	Estimate	RSE (%)	Median	RSE (%)
Structural model parameters				
CL (L/h)				
CL for off-CPB period	2.03	5.66	2.03	5.74
CL for on-CPB period	2.62	3.77	2.61	3.82
Q (L/h)	Fixed at CPB pump flow rate			
V (L)				
V before CPB	9.90	3.86	9.90	3.75
V during and after CPB (L)	12.6	3.81	12.6	3.67
V_{CPB} (L)	Fixed at priming solution volume			
B_{max} (mg/L)				
$B_{max} = B_{max,pop} \times$ (ALB/30.7)	151	8.63	151	5.61
K_D (mg/L)	29.4	17.6	29.3	10.5
Between-subject variability				
CL (% CV)	16.8	36.2	16.2	33.5
V (% CV)	15.4	34.2	14.7	34.1
K_D (% CV)	20.3	64.1	18.9	69.1
Residual variability				
Total concentration (%)	12.0	13.8	11.8	13.1
Unbound concentration (%)	20.7	14.9	20.6	14.2

PHARMACOCINÉTIQUE DE LA CEFAZOLINE EN CEC

- Volume de distribution et clairance augmentés en CEC
- Passage de 20% de forme libre avant CEC à 40% en CEC
- Expliquant l'augmentation de la clairance
- Pour assurer une concentration satisfaisante (4* la CMI), un protocole avec 2g toutes les 4h + 1g dans le priming semble le plus adapté

Attention à ce qu'il y ait une mesure de la fraction libre des traitements+++

ET POUR LA VANCOMYCINE?



AAC Saeed A Algathani et al. 2018

HYPOTHERMIE

- Impact pharmacocinétique:

baisse de la clairance hépatique++ et rénale

Prolongation de l'effet de certains médicaments

Augmentation de la solubilité des hallogénés

Altération des voies de métabolisme

Augmentation des concentrations plasmatiques et séquestration tissulaire.

Phénomènes de relargage au réchauffement

HYPOTHERMIE

- Impact pharmacodynamique:

Modification de la liaison des opioïdes, diminution de leurs effets

Augmentation de la sensibilité aux curares (durée de bloc*2 pour une diminution de 2C°)

De plus, l'hypothermie va altérer le BIS avec une baisse en lien avec l'hypothermie sans qu'on puisse dire avec certitude que cette baisse prévient la mémorisation.

ALTÉRATION DE LA PERFUSION

La perfusion non pulsatile serait responsable d'une moins bonne perfusion

Sujet débattu avec un probable facteur confondant: l'hypothermie

Possible baisse de clairance de certains médicaments en lien avec cette baisse de perfusion.

Activation de l'inflammation, modification de la distribution et de la clairance

Impact minime sur les concentrations plasmatiques

EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Impact sur le tonus vasculaire

Modification de la ionisation et de la fixation protéique

Séquestration de molécules basiques dans un environnement acide avec phénomènes de relargage

Augmentation ou diminution de la forme libre

Diminution de la réponse aux catécholamines

SYNDROME INFLAMMATOIRE

Entraine une augmentation de l'alpha-1 glycoprotéine et des interleukines

Vont être responsables d'une fixation protéique et d'une diminution de la forme libre

Altération de la fonction myocardique par IL-6 et NO (altération de la distribution)

Fuite capillaire par « lavage » du glycocalix (augmentation du volume de distribution)

Altération de la fonction réticulo endothéliale du foie

Réduction de la perfusion hépatique

Down régulation du cytochrome P450

AUTRES

L'héparine, en particulier dans les grandes quantités nécessaires pour la circulation extracorporelle (CEC), affecte également les concentrations sanguines des médicaments libres en stimulant la libération de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique. Ces enzymes hydrolysent les triglycérides plasmatiques en acides gras non estérifiés.

Ces acides gras libres se lient de manière compétitive aux protéines plasmatiques, déplaçant les médicaments liés aux protéines et augmentant la fraction libre du médicament.

Cet effet est reversé par la protamine.

CONCLUSION

La pharmacocinétique décrit ce que fait l'organisme des médicaments.

Elle permet de décrire le volume de distribution, la clairance des traitements

La pharmacocinétique est modifiée en CEC par **l'hémodilution**, la **séquestration**, **l'hypothermie**, la perfusion, l'inflammation, le status acido-basique.

La pharmacodynamie décrit le mécanisme d'action du médicament

La pharmacodynamie est principalement modifiée par l'hypothermie en CEC

CONCLUSION

Les classes médicamenteuses dont la pharmacocinétique va être modifiée sont:

- Les anesthésiques IV avec une baisse de la concentration total, compensée par une augmentation de la fraction libre. Augmentation de l'effet et diminution de la clairance en hypothermie

- Les curares avec une majoration de leur effet et une diminution de leur clairance en hypothermie

- Les opioides avec une baisse d'effet en hypothermie

- Les antibiotiques hydrosolubles avec une diminution de leur concentration totale et une majoration de leur clairance