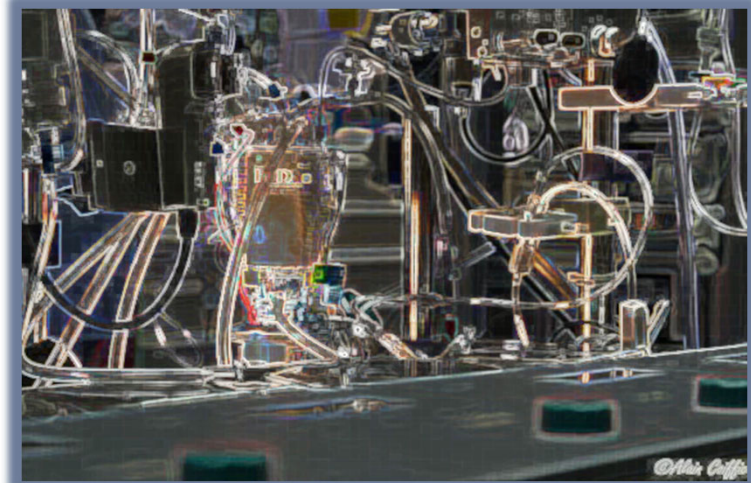


MODIFICATIONS PHARMACOLOGIQUES INDUITES PAR LA CEC

Prof. Alexandre OUATTARA

*Département d'Anesthésie-Réanimation GH Sud, Centre Médico-chirurgical Magellan
Université de Bordeaux, INSERM, UMR 1034 Biologie des maladies cardio-vasculaires
Hôpital Haut-Lévêque, 33600 Pessac, FRANCE*



PLAN

- Principes pharmacologiques
- Modifications induites par la circulation extra-corporelle

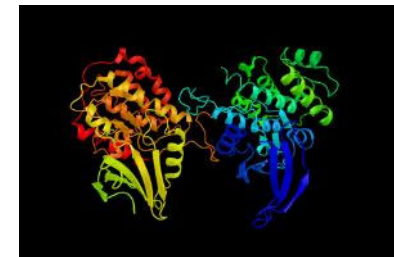
Notions fondamentales

- **Pharmacocinétique (PK)** conditionne 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...)



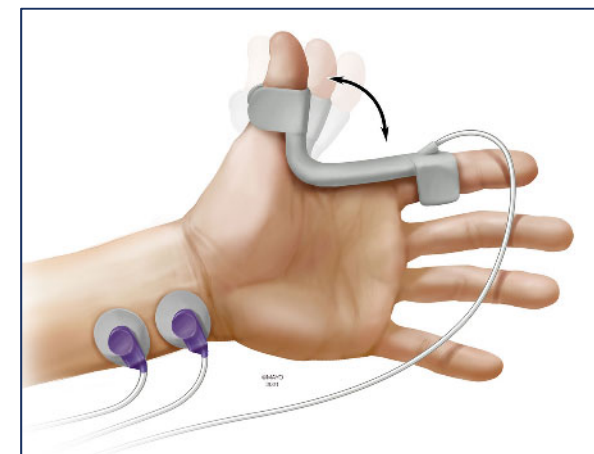
En chirurgie cardiaque avec CEC...

- Drogues administrées par voie intraveineuse ou inhalée
- Biodisponibilité 100% (fraction et vitesse dans V_1)
- Circulation extra-corporelle (adsorption, débit régionaux, hypothermie,...)
- Syndrome inflammatoire...
- Modifications **PK** et **PD** des agents médicamenteux
- Difficilement modélisables car multifactorielles
- Réduction ou accentuation (hémodilution...) des effets pharmacologiques
- Implications cliniques (mémorisation, retard de réveil, curarisation résiduelle...)

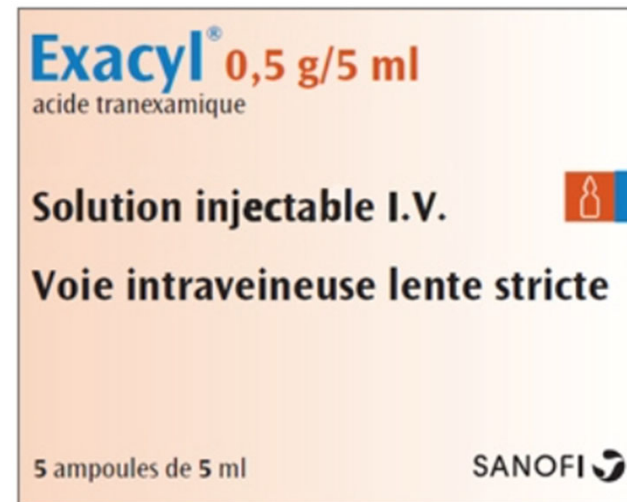


Alpha-1 glycoprotéine acide

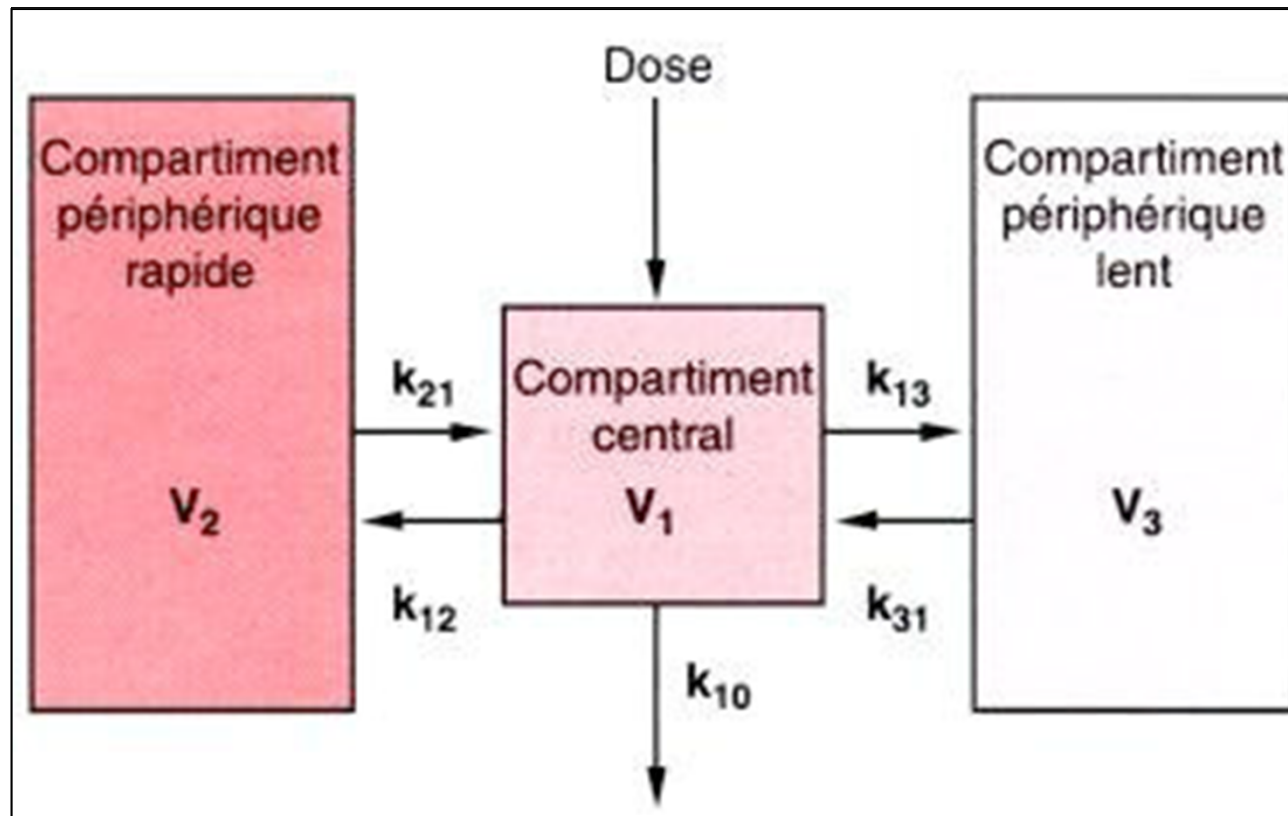
TITRATION DES BESOINS ANESTHÉSIQUES ET MONITORAGE



ADAPTATION DOSES...



Bases PK



KA-B = constante de transfert

KI-0 ou K_e = constante d'élimination (inversement proportionnelle à la demi-vie d'élimination)

Elimination se fait qu'à partir du compartiment central

Bases PK (2)

Décroissance concentrations sanguines (V_1) (distribution et élimination)

Distribution dans le compartiment central

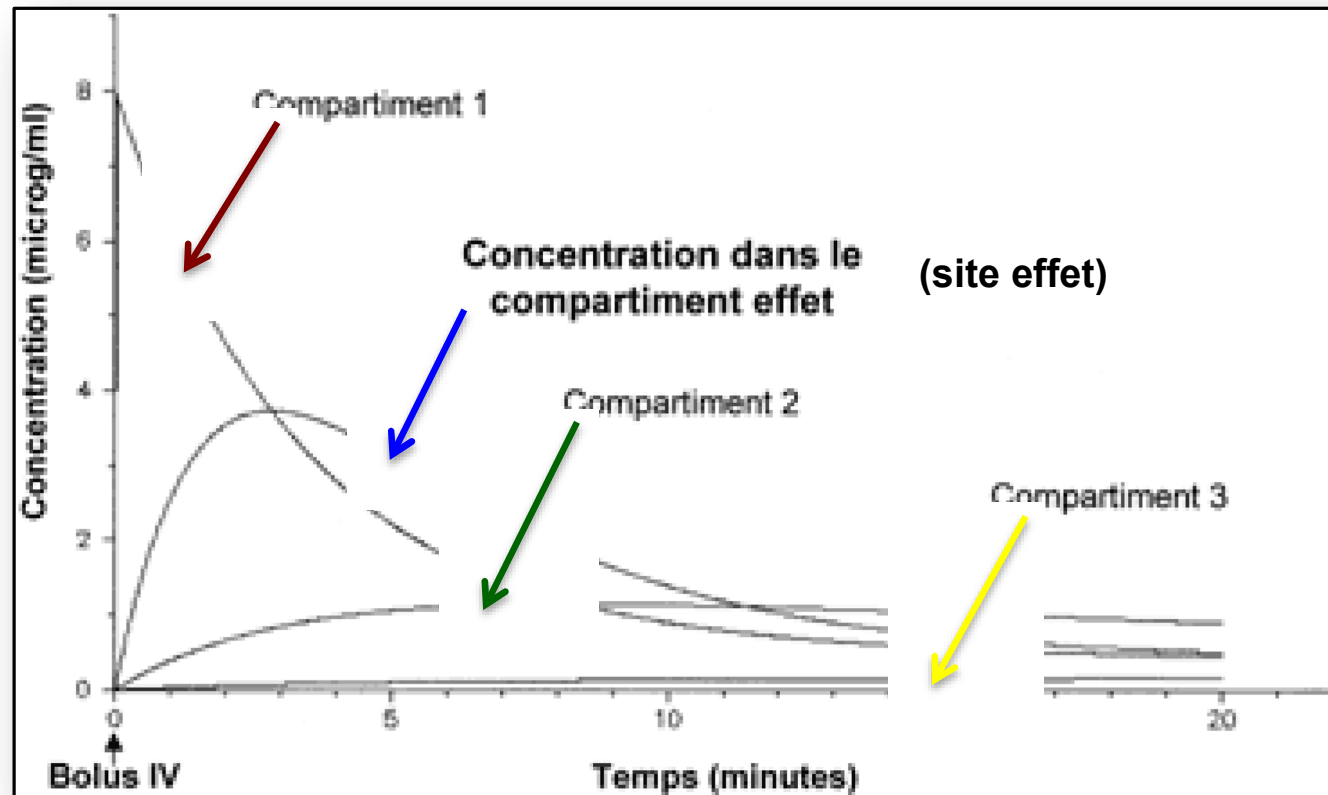
Distribution vers tissus périphériques

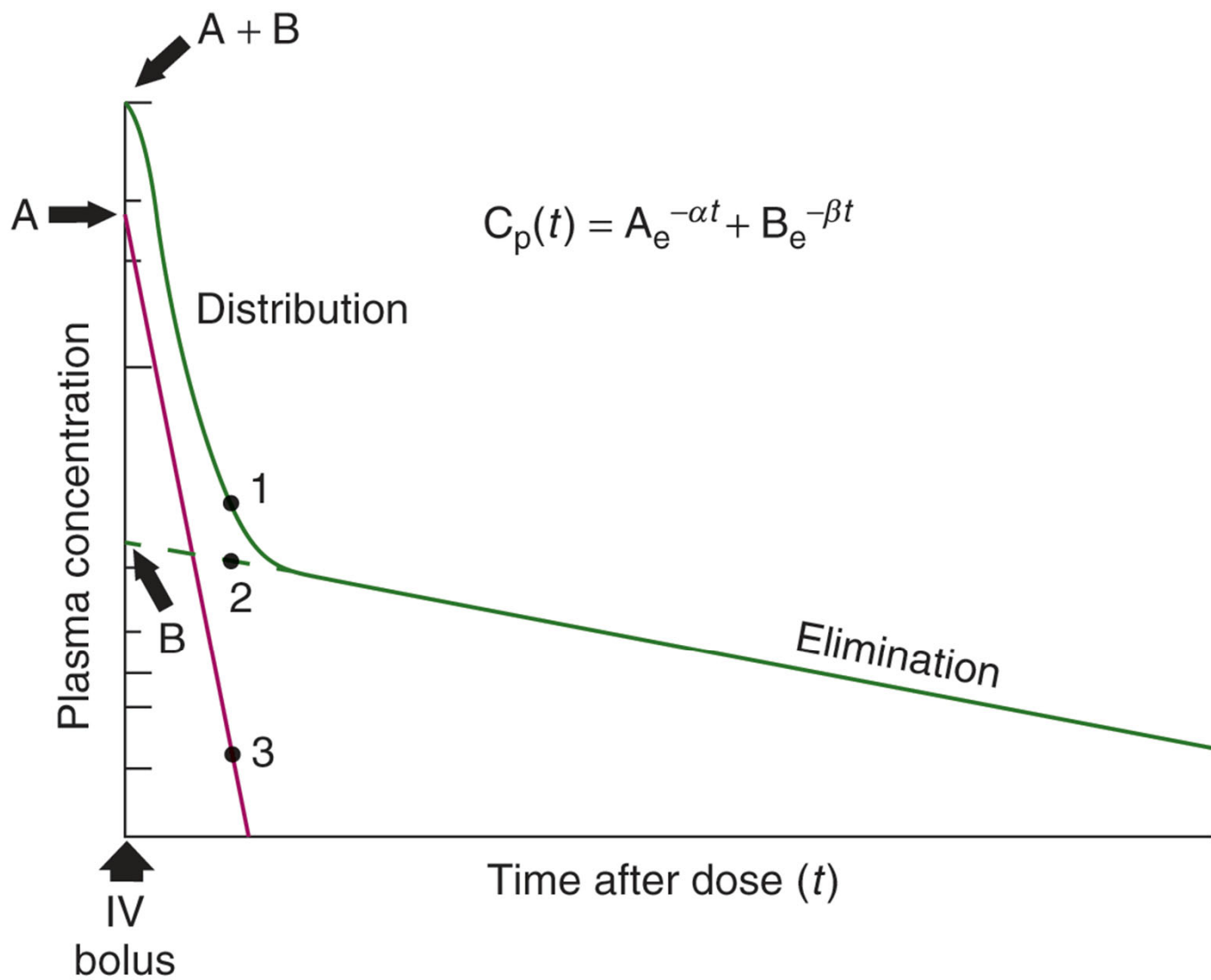
- Hautement perfusés: cerveau, cœur, poumon, foie, rein (V_2)
- Faiblement perfusés: muscles et tissu graisseux (V_3)
- Caractéristiques physico-chimiques: fixation protéique (-), liposolubilité (+) et degré de ionisation pKa (-)

Élimination organe-dépendante

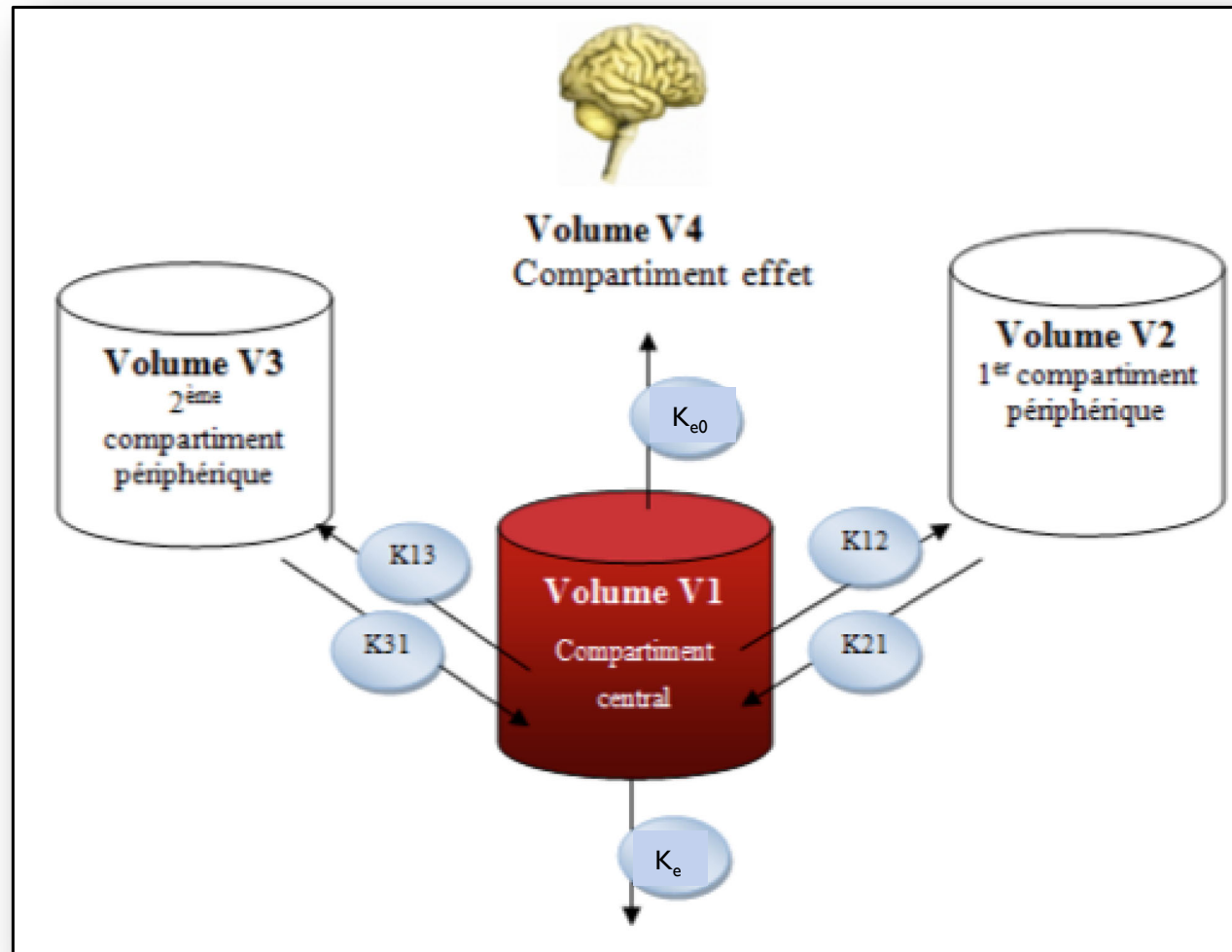
- Via distribution vers rein, foie et poumon
- Par biotransformation (foie,...) et excrétion (rein, foie,...)

Élimination organe-indépendante (estérases plasmatiques)





Modèle pharmacocinétique « quadruple » compartimental



K_{e0} = constant d'équilibre au site effet

- 
- Etat de perfusion des compartiments ($V_2, V_3 \dots$) et l'âge (Ke_0) conditionnent les constantes de transferts
 - Teneur en graisse (peu vascularisée V_3) = zone stockage et accumulation des 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 vitesse de perfusion (modèle PK, titration,...)

Bases PK (3)

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)

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

Réponse?

- 5 litres
- 20 litres
- 50 litres
- 100 litres
- 10 litres

Bases PK (4)

Clairance (Cl)

- Capacité de l'organisme à éliminer une molécule
- Volume du compartiment central (volume sanguin) totalement épurée de la molécule par unité de temps ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)
- Somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc
- Deux aspects complémentaires la biotransformation en métabolites dans différents organes (foie++, intestin, peau, etc.) et l'excrétion du composé inchangé (rein++, voies biliaires, sueur, larmes, etc.).

Bases PK (5)

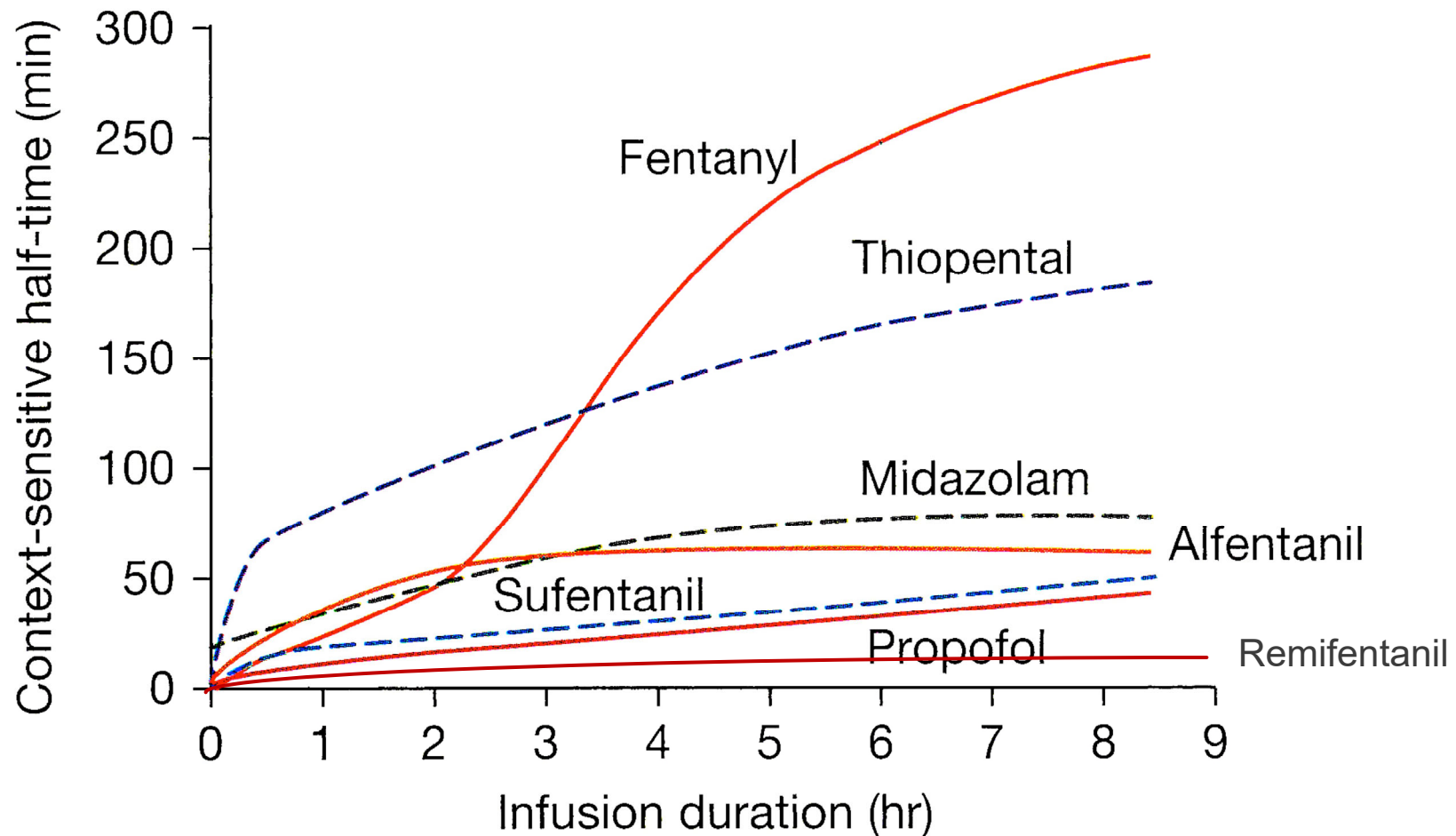
Demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$): temps nécessaire pour passer de la concentration plasmatique d'un médicament à sa moitié.

$$t_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{Cl}$$

Demi-vie contextuelle :

- Développée en cas de perfusion continue car $t_{1/2\beta}$ peu adaptée.
- Temps pour que la concentration de médicaments diminue de moitié après l'arrêt de la perfusion.
- Utile en cas de perfusion continue et donc accumulation de l'agent pharmacologique (retour vers le compartiment central et élimination)

Demi-vie contextuelle des principaux anesthésiques intra-veineux dans un modèle pharmacocinétique multi-compartemental



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

Bases PK (5)

Elimination

Biotransformation hépatique

Réaction phase I (reticulum endoplasmique)

Oxydation, réduction, hydrolyse

Liposolubles → hydro-solubles

Cytochrome P-450

Variation d'activité / prédisposition génétique, pathologies ou médicaments
(induction enzymatique/rifampicine ou inhibition enzymatique/propofol,
fluconazole...)

Réaction phase II (cytosol)

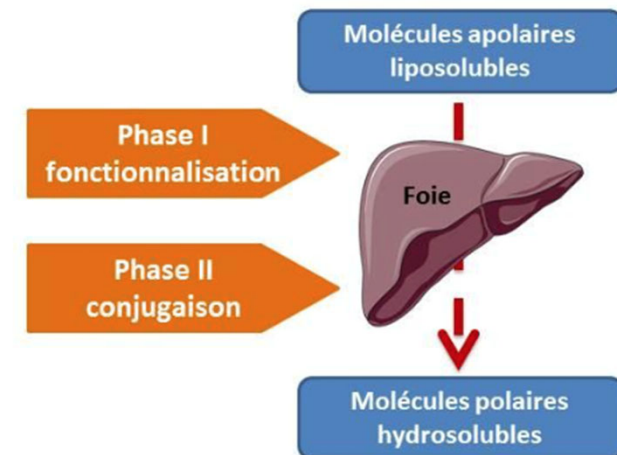
Couplage drogue (ou métabolite) à un substrat endogène (conjugaison)

Excrétion biliaire

Excrétion rénale

Dépend du débit sanguin rénal, débit de filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire, réabsorption

Biotransformation hépatique

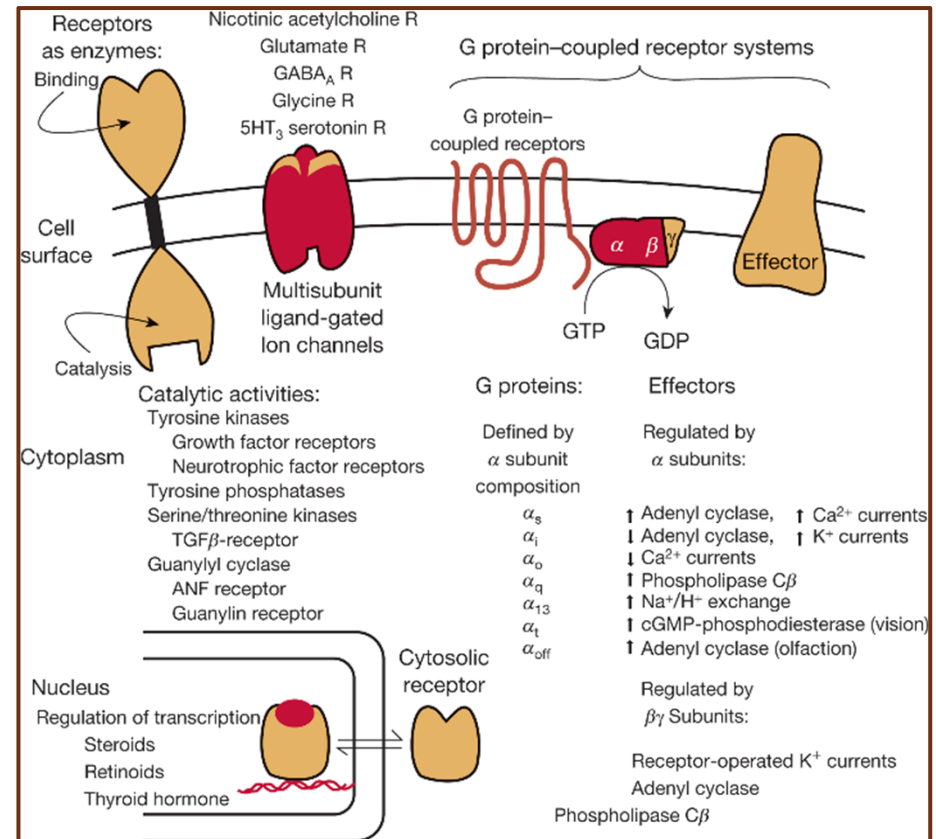


Formes du principe actif

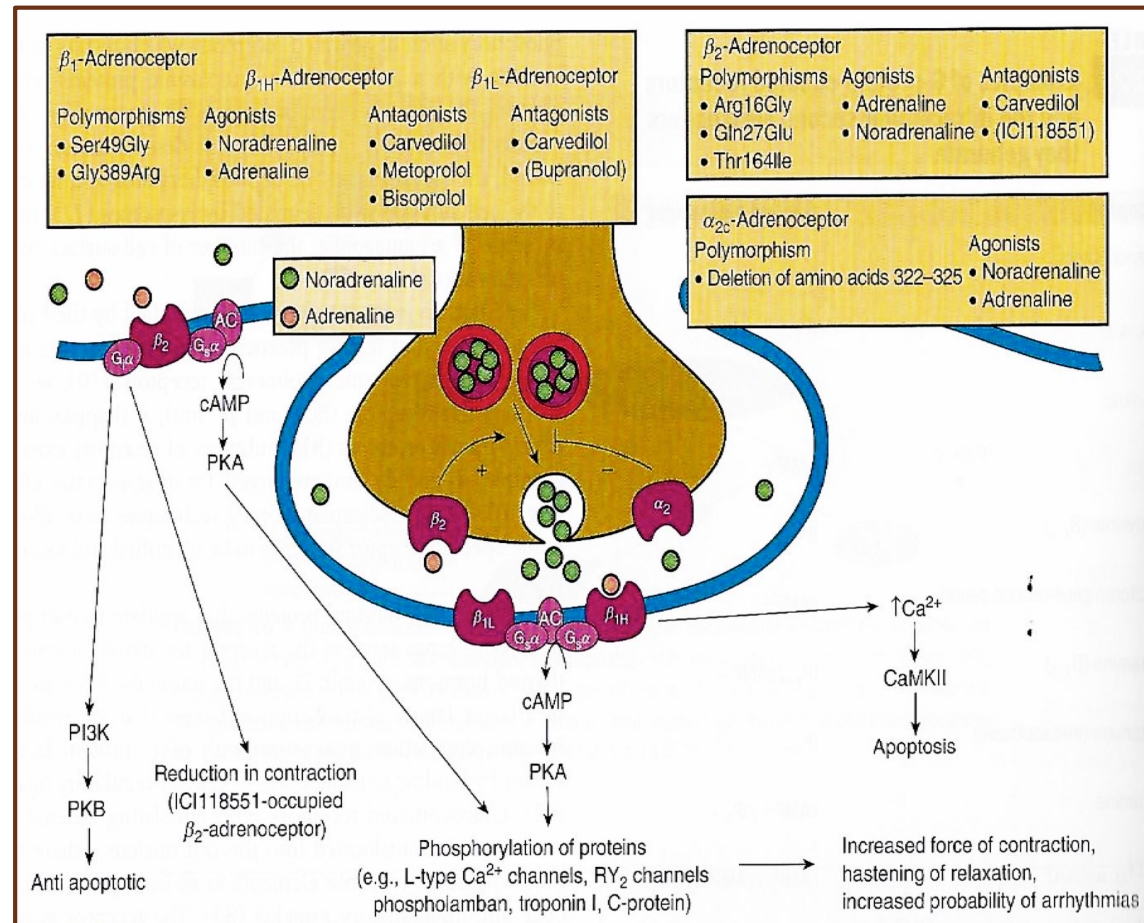
- Formes liées aux érythrocytes (rapport érythro-plasmatique du médicament)
- Formes liées aux protéines (albumine, alpha-1 glycoprotéine acide, lipoprotéines, globulines...)
- Fixations réversibles (+++)
- Formes libres (forme active et diffusible)
- Modifications fixations du médicament:
 - Hémodilution (anémie, hypo-protidémie,...)
 - Etat inflammatoire (orosomucoïde...)

Bases PD

- Effet du principe actif sur l'organe cible
- Interaction avec récepteur
- Structure macro-moléculaire protéique
- Récepteurs ligand endogène
- Signalisation intracellulaire
- Mimer ou inhiber l'action « physiologique »



Bases PD

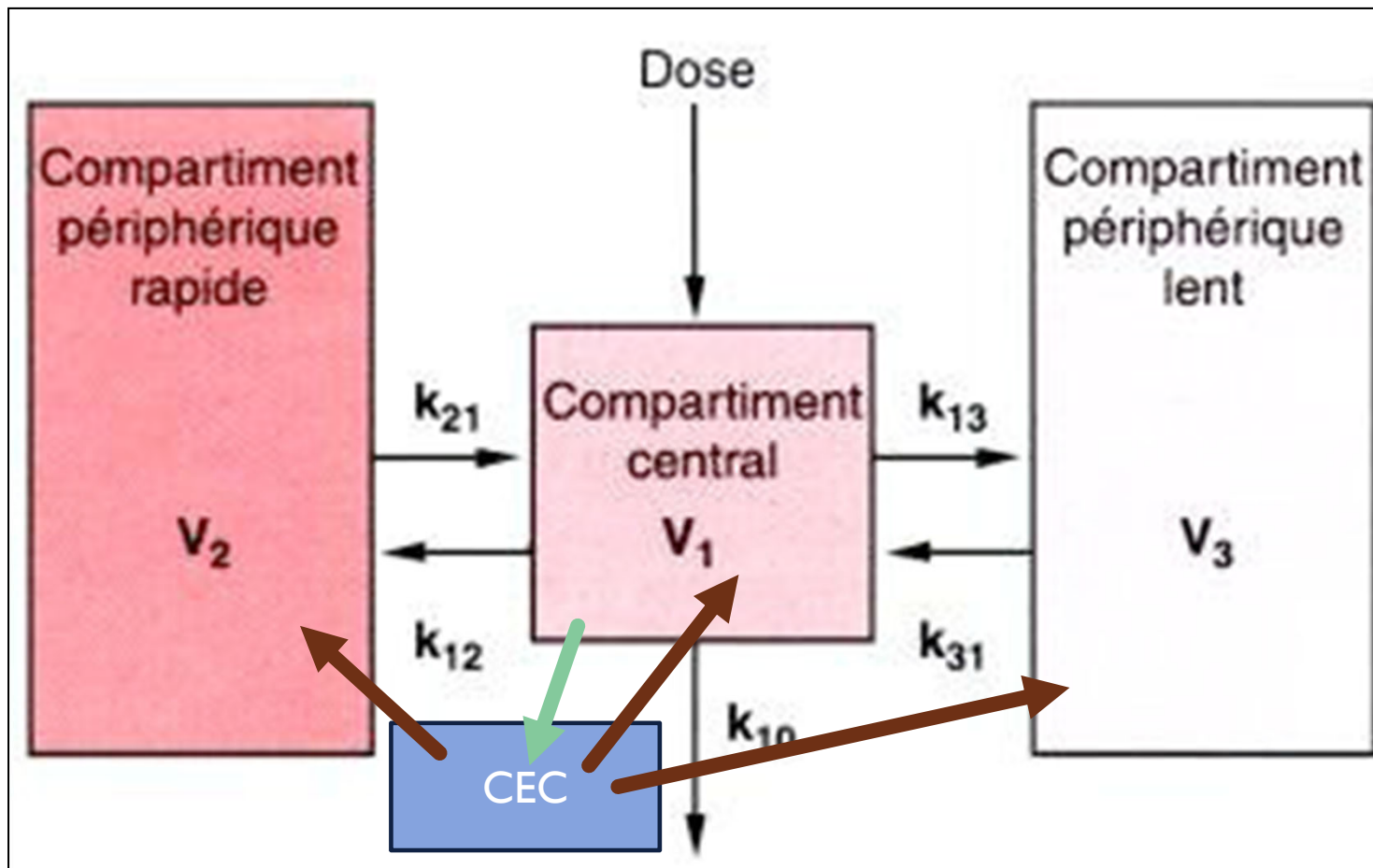


CEC et pharmacologie

- Séquestration (ou adsorption) dans organes (poumon) et dans éléments du circuit
- Hémodilution (fixation protéique et érythrocytaire)
- Hypothermie (altération biotransformation, altération perfusion...)
- Altération perfusion d'organe (débit non pulsatile,)
- Equilibre acido-basique (degré ionisation...)
- Syndrome de réponse inflammatoire systémique (augmentation orosomucoide, altération métabolisme et élimination)
- Altération des récepteurs pharmacologiques (densité et fonction)

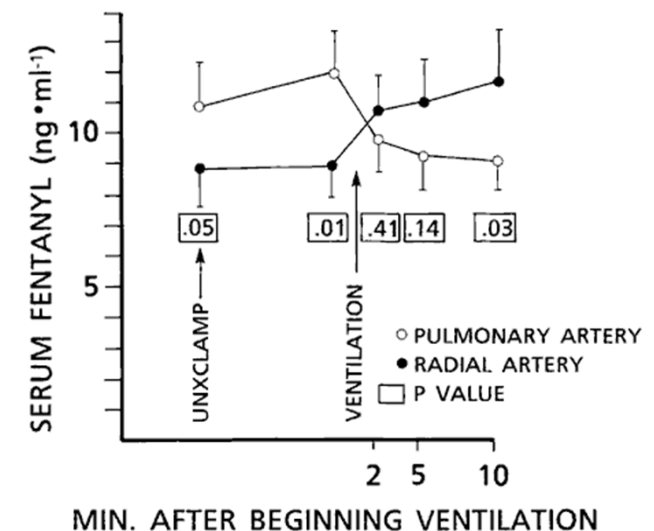
Modifications PK et PD

CEC et pharmacologie (2)



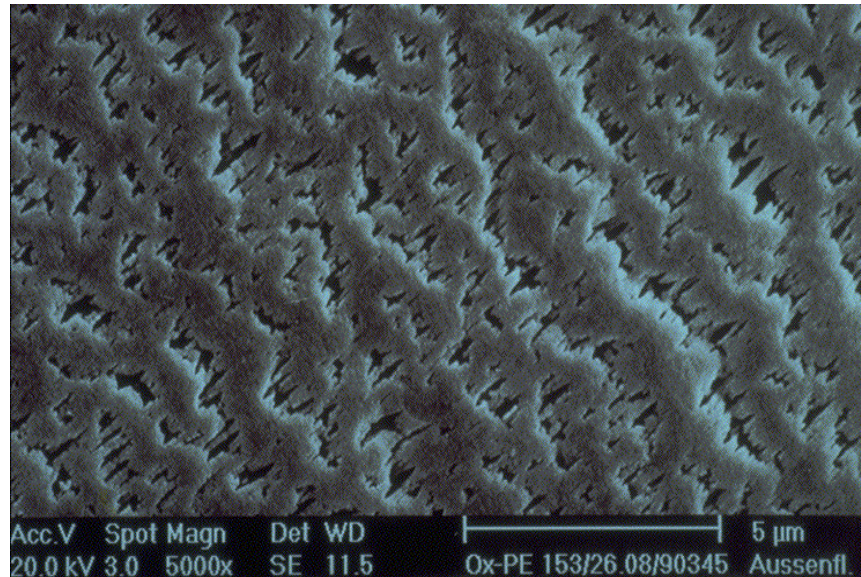
Séquestration organes et circuit

- Poumon réservoir avec possible relargage furtif et transitoire à la reperfusion (morphiniques)
- Séquestration dans composants CEC (tubing...) pour AAH, morphiniques, BZD, antibiotiques...
- Elimination par oxygénateurs (PPL ≠ PMP), filtres hémofiltration (antibiotiques)
- Impact du cell-saver (pertes protéiques)
- **Impact pharmacocinétique probablement minime (contre-balancé augmentation de fraction libre, réduction du V_d)**



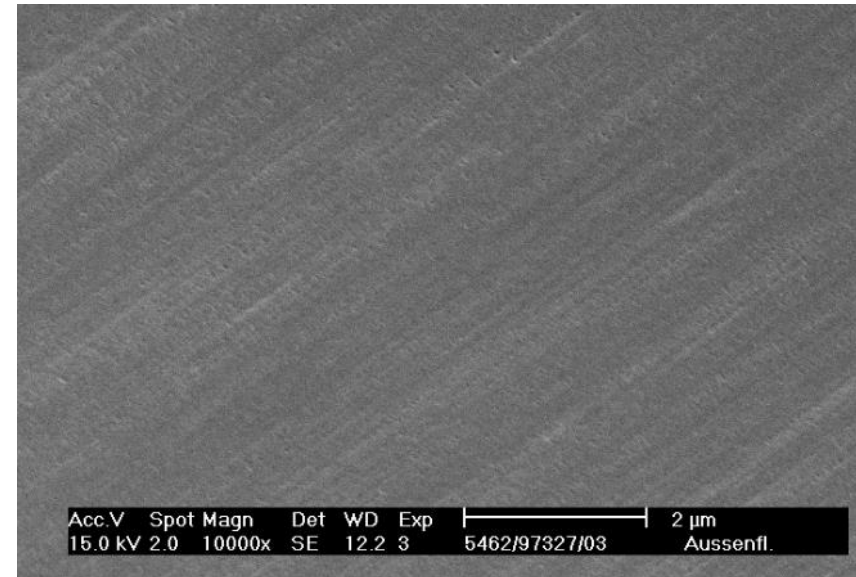
Membrane microporeuses

(Polypropylène, PPL)

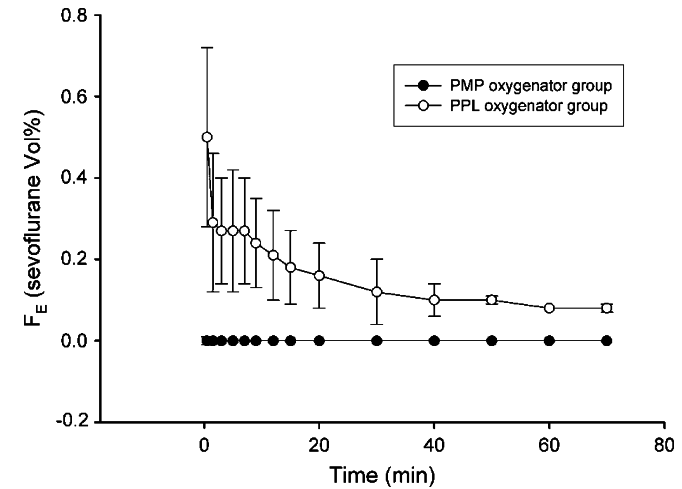
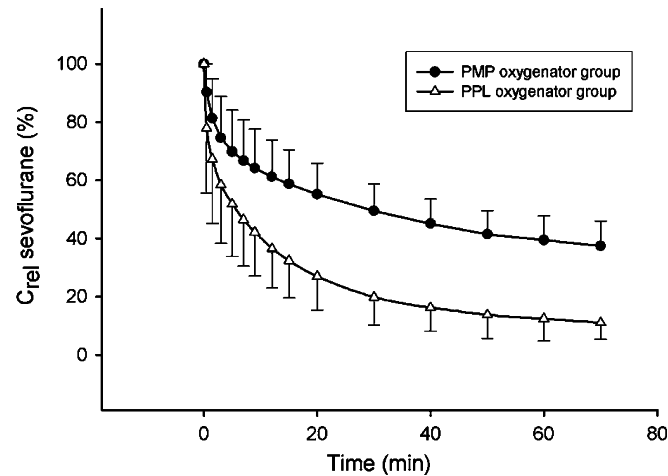


Membrane de diffusion

(Polyméthylpentène, PMP)

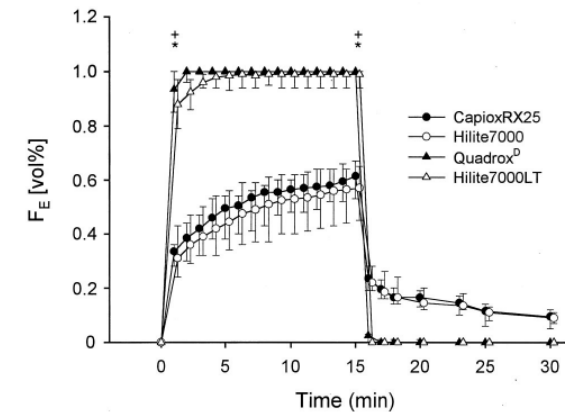
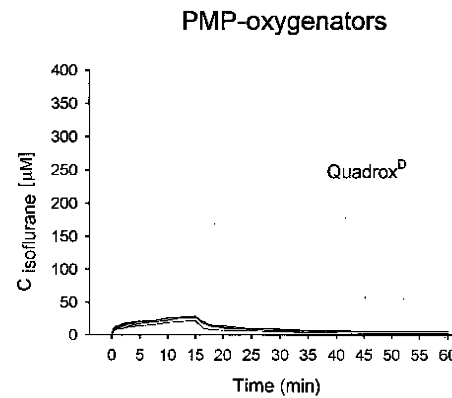
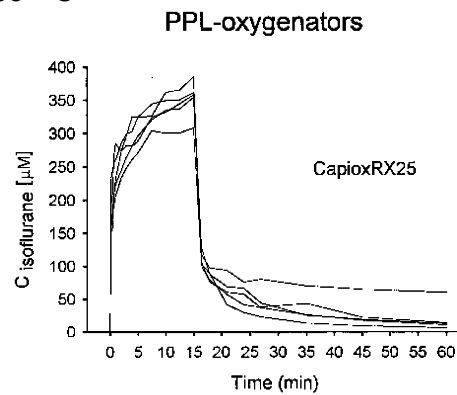


- Anesthésie par sevoflurane 1,7% avant mini-CEC
- Hypothermie modérée 33-34° C
- Relais propofol IV



Prasser C et al. Eur J Anesthesiol 2008; 25: 152-7

- Administration Isoflurane 1,0% sur la CEC durant 15 min
- Hypothermie modérée 32-33° C



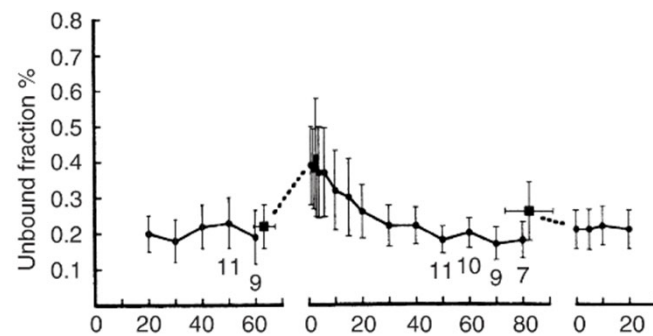
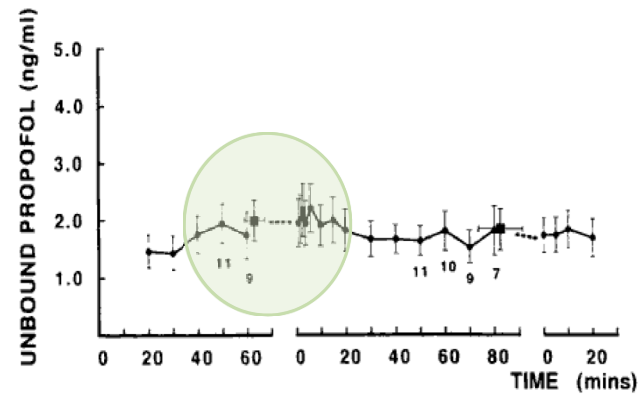
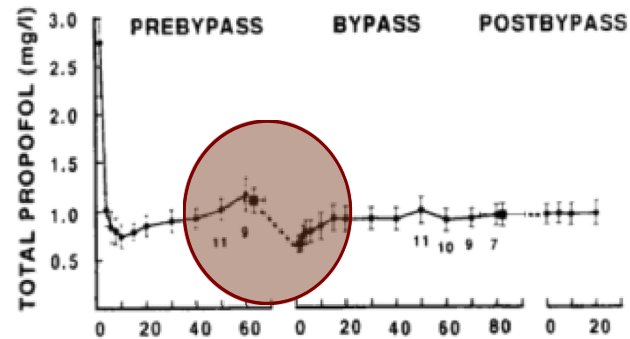
Hynynen M et al. Acta Anaesthesiol Scand 1987; 31: 708

Hémodilution

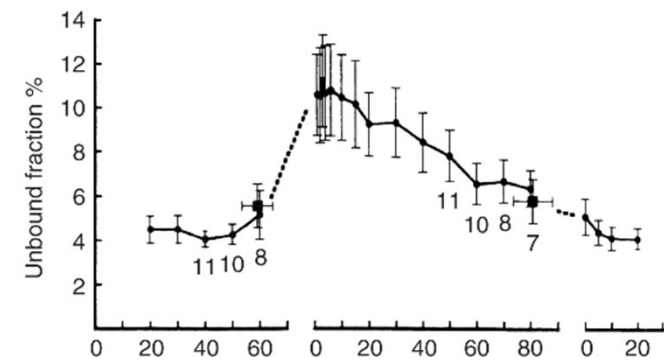
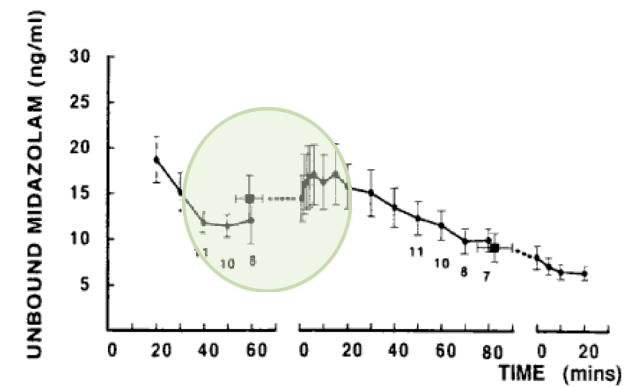
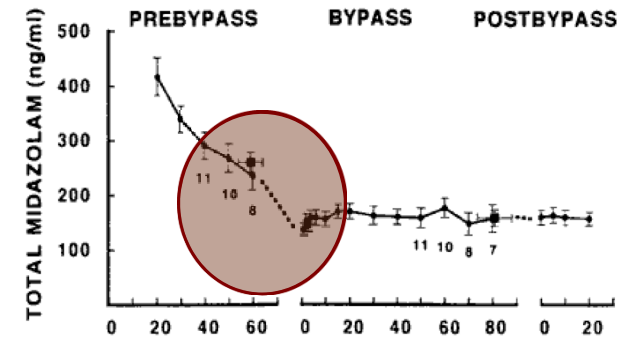
(colloïdes et/ou cristalloïdes du priming)

- Diminution teneur en protéines (albumine, alpha-1-glycoprotéine acide...)
- Diminution concentration érythrocytaire (séquestration ou fixation médicamenteuse)
- Augmentation de la fraction libre active (forte fixation protéique) après une diminution furtive au départ de CEC (dilution et adsorption?)
- Pertinence clinique peu évaluée et connue (allègement niveau anesthésie?)

Propofol



Midazolam





Réduction de la concentration plasmatique par hémodilution



Augmentation du gradient tissu/plasma (liposolubles stockés dans les tissus)



Redistribution médicament des tissus vers le plasma



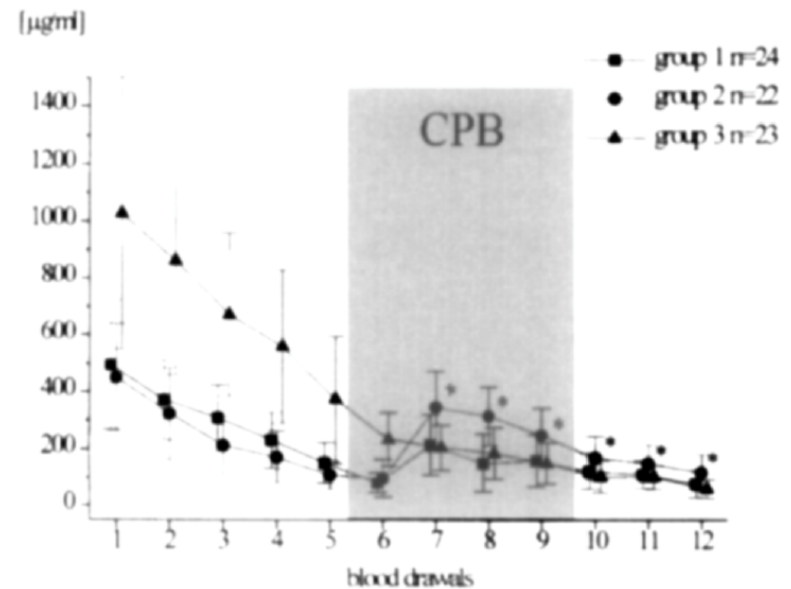
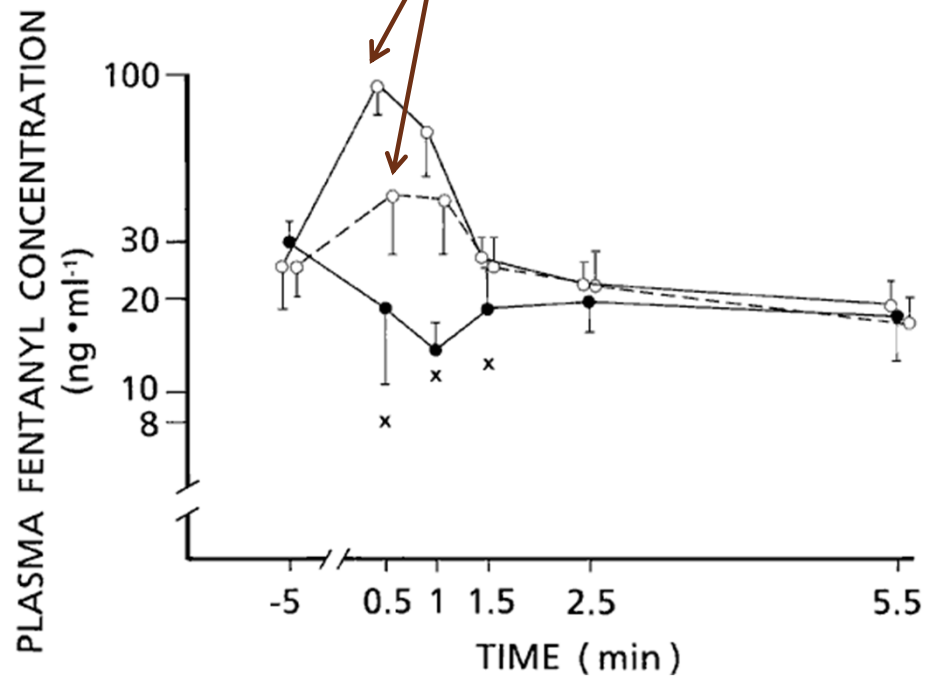
Moindre teneur protéique donc augmentation de la fraction libre



Accentuation de l'effet pharmacologique (réduction du V_d par réduction débit perfusion)

Dose de charge dans priming

Dose de charge croissante dans le liquide d'amorçage



Céfamandole dans le priming dans le groupe 2

Hynynen M et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:708

Menges D et al. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:565-70

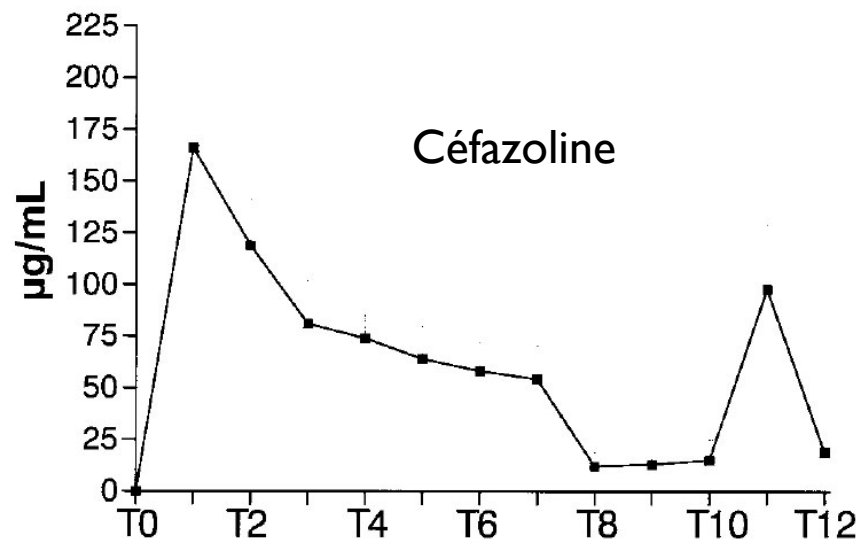


Fig 2. Cefazolin serum levels (mean $\pm$ standard deviation).

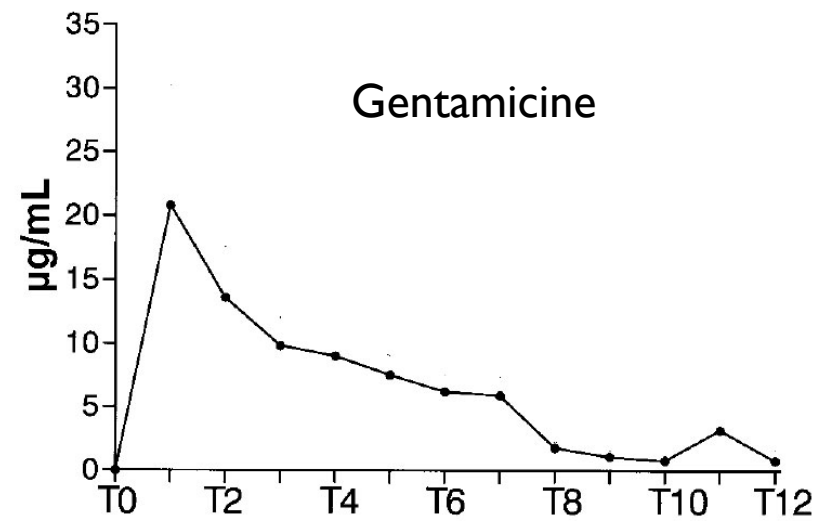


Fig 3. Gentamicin serum levels (mean $\pm$ standard deviation).

Evaluation adaptation posologie à la fonction rénale

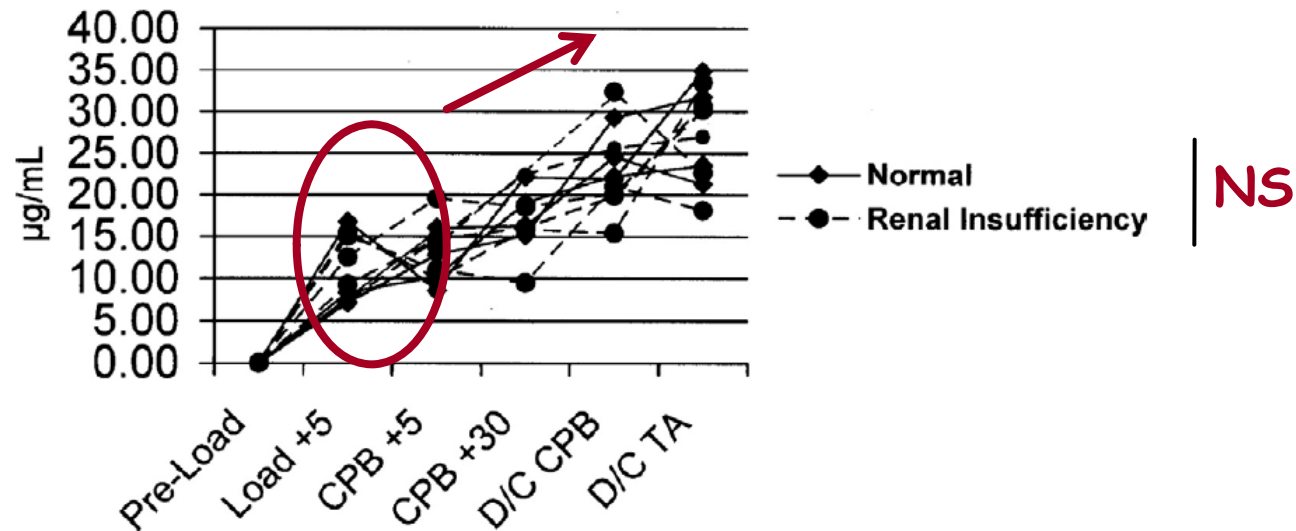
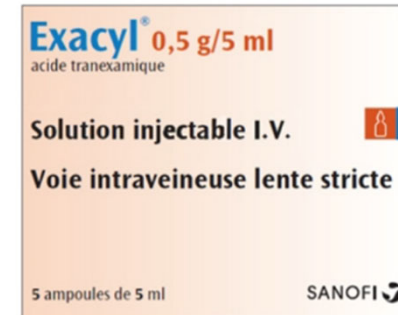
Dose charge $\approx 6 \text{ mg.kg}^{-1}$ puis

si créat $< 140 \mu\text{mol.l}^{-1}$ $6 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$

141- 290 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ $4,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$

290-580 $\mu\text{mol.l}^{-1}$ $3 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$

$> 580 \mu\text{mol.l}^{-1}$ $1,5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$



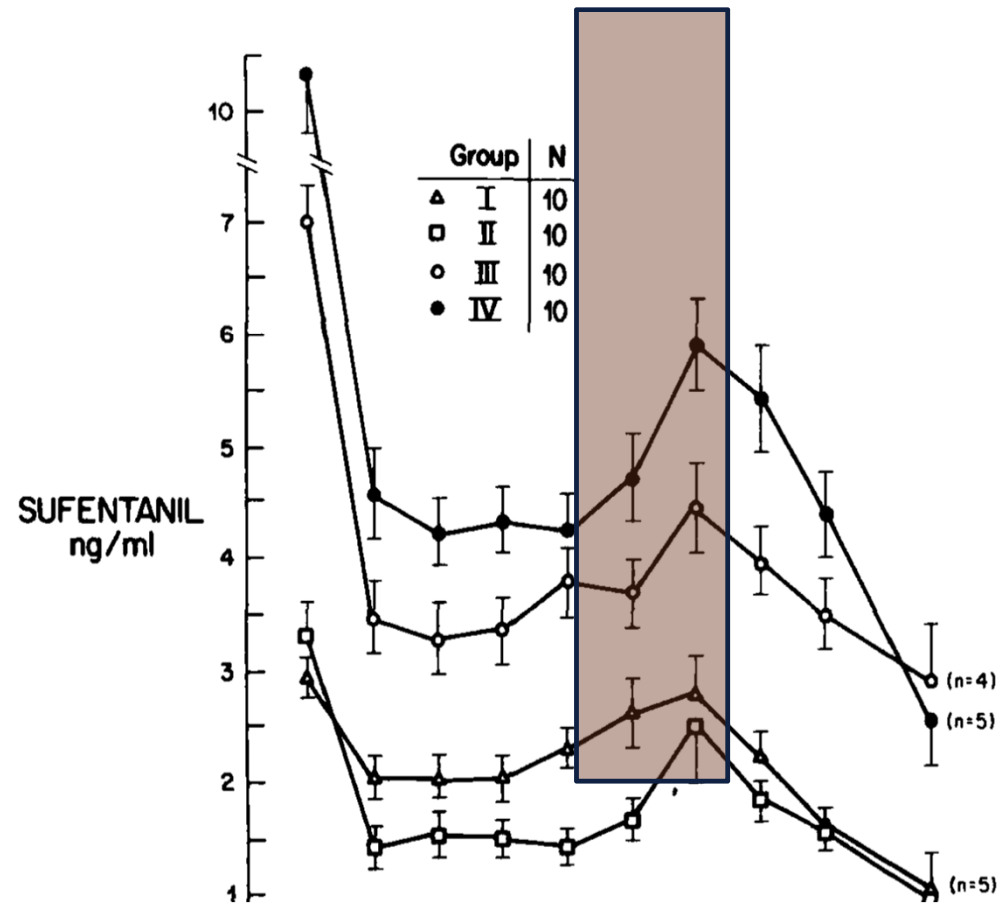
Hypothermie (I)

- Altération perfusion tissulaire (viscosité sanguine, vasoconstriction)
- Diminution distribution du compartiment central vers périphérique (et l'inverse aussi)
- Diminution métabolisme hépatique (altération fonction enzymatique)
- Altération perfusion rénale, filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et excrétion rénale
- Augmentation de la solubilité sanguine des agents halogénés (stockage tissulaire+++)
- Modification affinité de récepteurs (↘opoïdes, ↗Acétylcholine)

Hypothermie (2)

- Modification forme ionisée et fixation protéique
- Réduction de la clairance et allongement de la demi-vie d'élimination
- Diminution des besoins anesthésiques (métabolisme cérébral)
- Altération voies métaboliques (voie d'Hoffman, estérases...)
- Augmentation des concentrations plasmatiques et séquestration tissulaire au cours de la CEC
- Ré-ascension des concentrations au réchauffement par phénomène de « wash-out » des tissus hypo-perfusés sous hypothermie

CARDIOPULMONARY BYPASS; SUFENTANIL AND CATECHOLAMINE CC



Plasma sufentanil concentrations before, during and after CPB

	Plasma concentration on CPB			
Medication	Initial	Later	Clearance	N-M sensitivity
Steroids				
Pancuronium	↓	↑	•	↑ 1.8-fold
Vecuronium	•	•	•	↑ 5-fold
Rocuronium	•	•	•	↑
Benzylisoquinoliniums				
d-Tubocurarine	↑	↑	↓	-
Metocurine	•	-		
Atracurium	•	•	↓	•
cis-Atracurium	•	•	↓	↑ 2-fold
Toxiferines				
Alcuronium		↑	↓	•

Éliminer une curarisation résiduelle en fin d'intervention ou avant extubation en réanimation+++



Altération de la perfusion

- Perfusion non pulsatile -> altération perfusion organes
- Réduction distribution vers organes hautement perfusés (V2)
- Activation du syndrome inflammatoire (cytokines) qui peuvent altérer la distribution et les mécanismes de clairance
- Impact minime sur concentrations plasmatiques



Equilibre acido-basique

- Tonus vasculaire (distribution)
- Ionisation et fixation protéique
- Augmentation ou diminution de la forme libre
- Diminution de la réponse aux catécholamines/acidose

Age

- Diminution fonction excrétrice rénale et biliaire
- Diminution fonction biotransformation (hépatique...)
- Proportion tissu adipeux plus important (augmentation V3)
- Constante de transfert allongée ($K_{1/2}$ et $K_{1/3}$)
- Hypo-protidémie (forme libre+++)
- Sensibilité accrue du SNC aux agents anesthésiques (PD)
- Augmentation des concentrations plasmatiques, allongement de l'effet pharmacologique

Syndrome inflammatoire

- Augmentation de l'alpha-1 glycoprotéine acide et interleukines (rôle de fixation protéiques)
- Altération fonction myocardique par IL-6 et NO (altération distribution)
- Fuite capillaire (lésions endothéliales) augmentation du volume de distribution
- Altération fonction réticulo-endothéliale du foie (altération métabolisme)
- Réduction du débit hépatique (diminution biotransformation et excrétion)
- Down-regulation cytochrome P-450



Autres

- Héparine déplace forme liée aux protéines par production d'acides gras libres (médicaments fortement liés aux protéines)

Pharmacokinetics is the description of the processes involved in handling a drug once it is introduced into the body. Key concepts to be familiar with here include:

- Volume of distribution
- Clearance/Elimination half-time
- Hepatic extraction

Pharmacodynamics is the description of how a drug reacts with the body to produce its effects. Key concepts to be familiar with here include:

- Receptors
- Second messengers

Pharmacokinetic changes are induced by the following :

- Haemodilution
- Hypothermia
- Perfusion flows
- Acid-base status
- Sequestration

Pharmacodynamic properties are changed by the following :

- Binding (to tissue, proteins, apparatus)
- Age
- Tissue penetration
- Temperature
- Receptor density
- Acid-base status

Conclusion

Specific drug classes that are influenced by CPB include:

- Opioids: concentrations decrease with onset of CPB, but free drug concentrations rapidly return toward baseline during CPB
- Intravenous anesthetics (benzodiazepines, propofol, barbiturates): concentrations decrease with onset of CPB, but free drug concentrations rapidly return toward baseline during CPB
- Neuromuscular blocking agents: effects are markedly influenced by hypothermia (monitoring+++)
- Antibiotics: Possible underdosing (repeat dose in priming) and variable tissue penetration