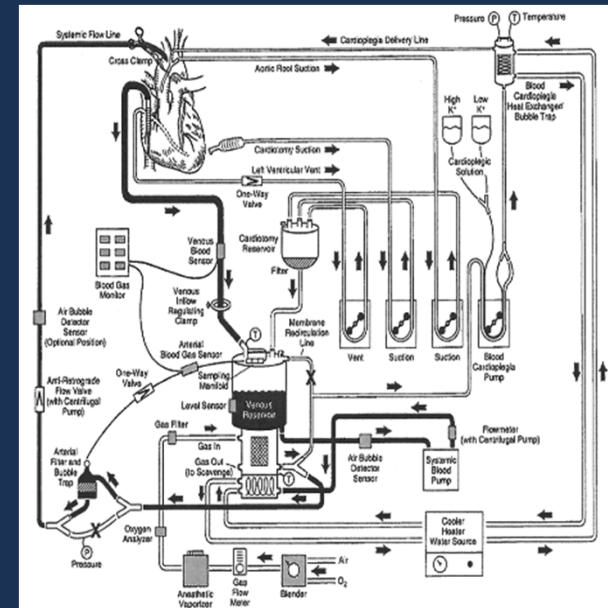


G. Bardonneau — PH Anesthésie-Réanimation Cardiovasculaire
CHU Haut-Lévêque



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

Pourquoi ce cours ?

Objectif principal

Comprendre comment la CEC modifie le comportement des médicaments (PK/PD)

Enjeux cliniques

Prévenir la mémorisation, adapter les posologies, anticiper les effets prolongés

Applications pratiques

Prise en charge de la sedation, l'antibioprophylaxie, ...

Plan du cours

01 | Bases de pharmacocinétique (PK)

02 | Bases de pharmacodynamie (PD)

03 | La CEC et son impact sur la PK/PD

04 | Facteurs modifiant la PK/PD en CEC

05 | Médicaments spécifiques : anesthésiques, antibiotiques, opioïdes

Notions fondamentales

Pharmacocinétique (PK) : conditionne la relation entre dose injectée et concentration au site d'action

- Distribution, métabolisme, élimination

Pharmacodynamie (PD) : conditionne la relation entre concentration au site d'action et effet observé

- Récepteurs, mécanismes de signalisation...

Dose injectée → PK → Concentration → PD → Effet obtenu

Bases de pharmacocinétique — Modèles compartimentaux

Modèle mono-compartimental : décroissance exponentielle simple après administration IV

Modèle bi-compartimental : décroissance biphasique — distribution rapide puis élimination lente

Modèle tri-compartimental : 3 phases — distribution rapide, redistribution, élimination lente

Compartiment central V1 : secteur sanguin

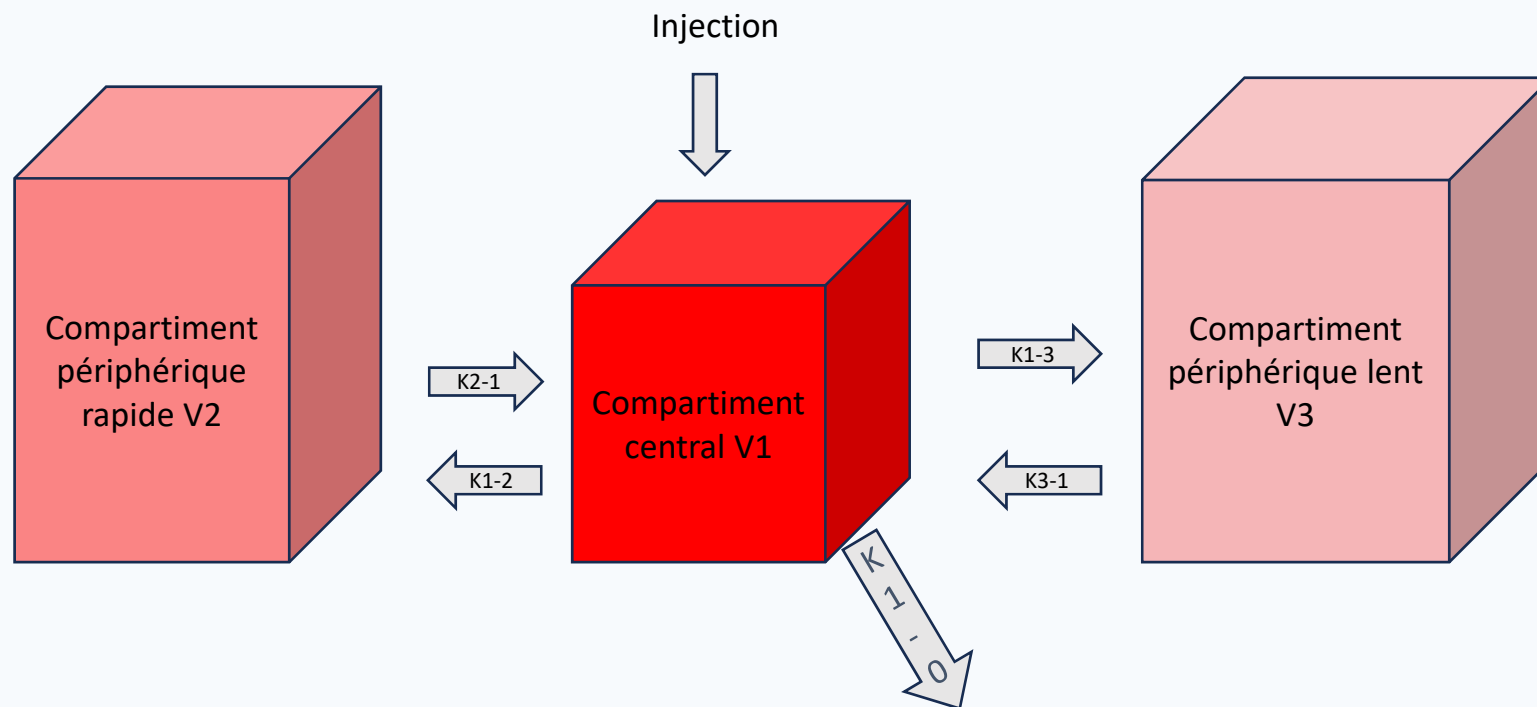
Compartiment périphérique rapide V2 : cerveau, cœur, rein, foie, poumon

Compartiment périphérique lent V3 : muscles, tissu graisseux

$K(A \rightarrow B)$ = constante de transfert entre compartiments

K_e / K_{1-0} = constante d'élimination (toujours depuis V1)

Bases de pharmacocinétique — Modèles compartimentaux



Modèle « quadruple » compartimental

Compartiment central V1 (plasma)

Compartiment périphérique rapide V2

Compartiment périphérique lent V3

Compartiment effet (site d'action)

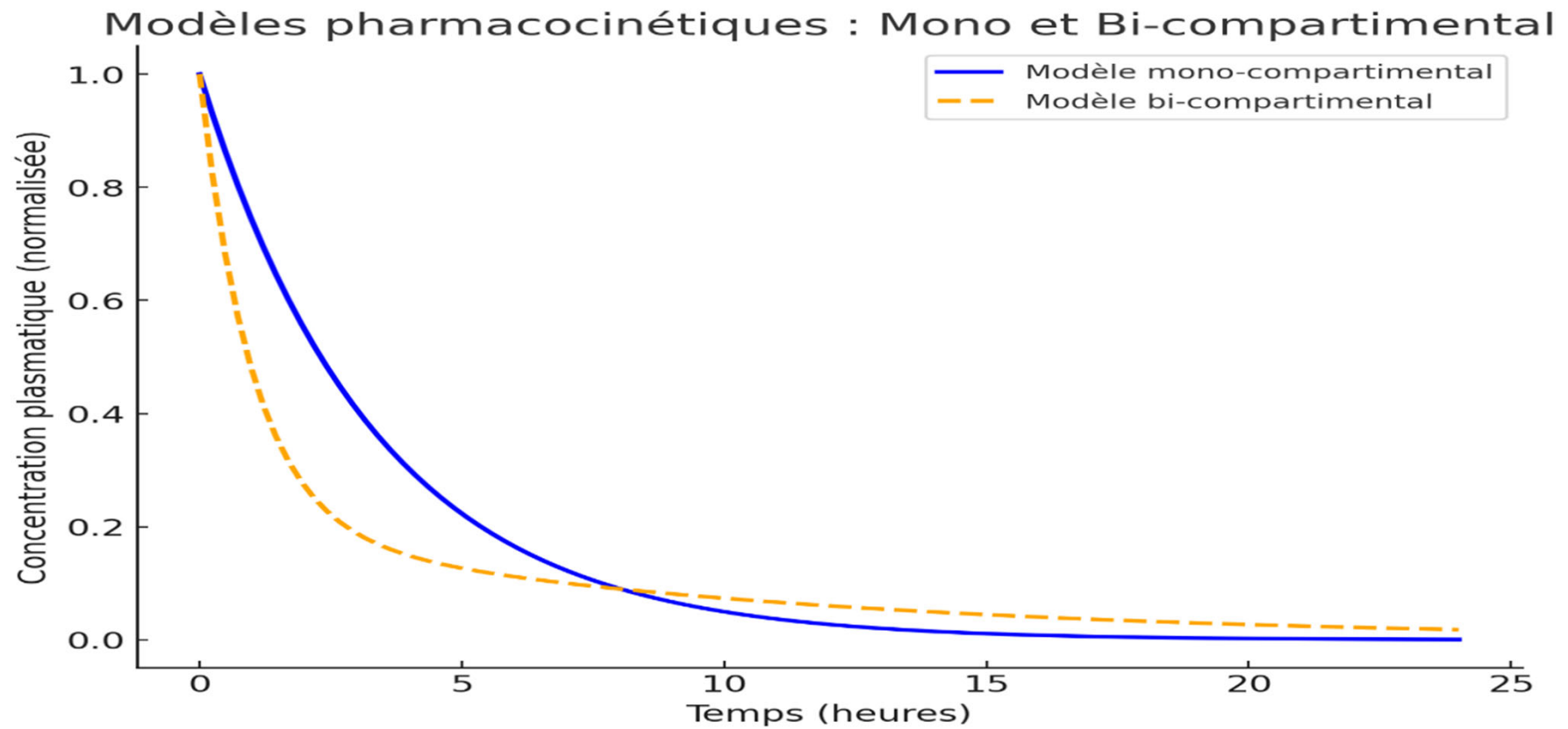
K_{e0} = constante d'équilibre au site d'effet +++

Le site d'effet n'est pas le compartiment sanguin

Délai entre concentration plasmatique et effet clinique



Distribution et élimination



Bases de pharmacocinétique — Décroissance des concentrations

Décroissance des concentrations sanguines (V1) via deux phénomènes :

Distribution :

- Dans le compartiment central
- Vers les compartiments périphériques V2 et V3
- Dépend de la fixation protéique, liposolubilité, degré d'ionisation (pH)

Elimination :

- Organe-dépendante : biotransformation (foie, rein, poumon...), excrétion (rein++)
- Organe-indépendante : via des estérases plasmatiques

Bases de pharmacocinétique — Facteurs conditionnant les transferts

État de perfusion des compartiments (V_2 , V_3 ...) et l'âge (Ke_0) conditionnent les constantes de transfert

Teneur en graisse (peu vascularisée — V_3) = zone de stockage et d'accumulation des drogues liposolubles (agents anesthésiques)

Âge, sexe, dysfonction d'organe (insuffisance rénale et/ou hépatique) et syndrome inflammatoire (CEC...) conditionnent l'élimination

Accumulation des drogues en perfusion continue → adaptation des vitesses de perfusion nécessaire (modèle PK, titration...)

Bases de pharmacocinétique — Volume de distribution (Vd)

Définition : Volume théorique (ou « fictif ») dans lequel il faudrait diluer la dose administrée pour obtenir sa concentration sanguine à l'équilibre.

Le Vd exprime l'intensité de la distribution dans l'organisme (V1, V2, V3...) et peut largement excéder le volume sanguin total (Vd steady-state).

Cas clinique

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

Réponse : $Vd = 1\,000\,000\ \mu\text{g} / 20\ \mu\text{g/mL} = 50\,000\ \text{mL} = 50\ \text{L}$

Bases de pharmacocinétique — Distribution

Liaison aux protéines plasmatiques : albumine, alpha-1-glycoprotéine acide, lipoprotéines

Seule la fraction libre est active et diffuse vers le site d'effet

Liposolubilité : conditionne la diffusion dans les tissus riches en lipides (cerveau, tissu adipeux...)

Médicaments hydrosolubles : restent préférentiellement dans les compartiments bien vascularisés

L'hémodilution et l'inflammation modifient cet équilibre libre/lié

Bases de pharmacocinétique — Clairance

Clairance (Cl) : capacité de l'organisme à éliminer une molécule

- Volume du compartiment central totalement épuré de la molécule par unité de temps (mL/min)

Cl totale = Σ clairances de chaque organe (rein, foie, poumon...)

Deux aspects complémentaires :

- Biotransformation en métabolites (foie++, intestin...)
- Excrétion du composé inchangé (rein, voies biliaires, sueurs...)

Bases de pharmacocinétique — Accumulation

Demi-vie d'élimination :

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

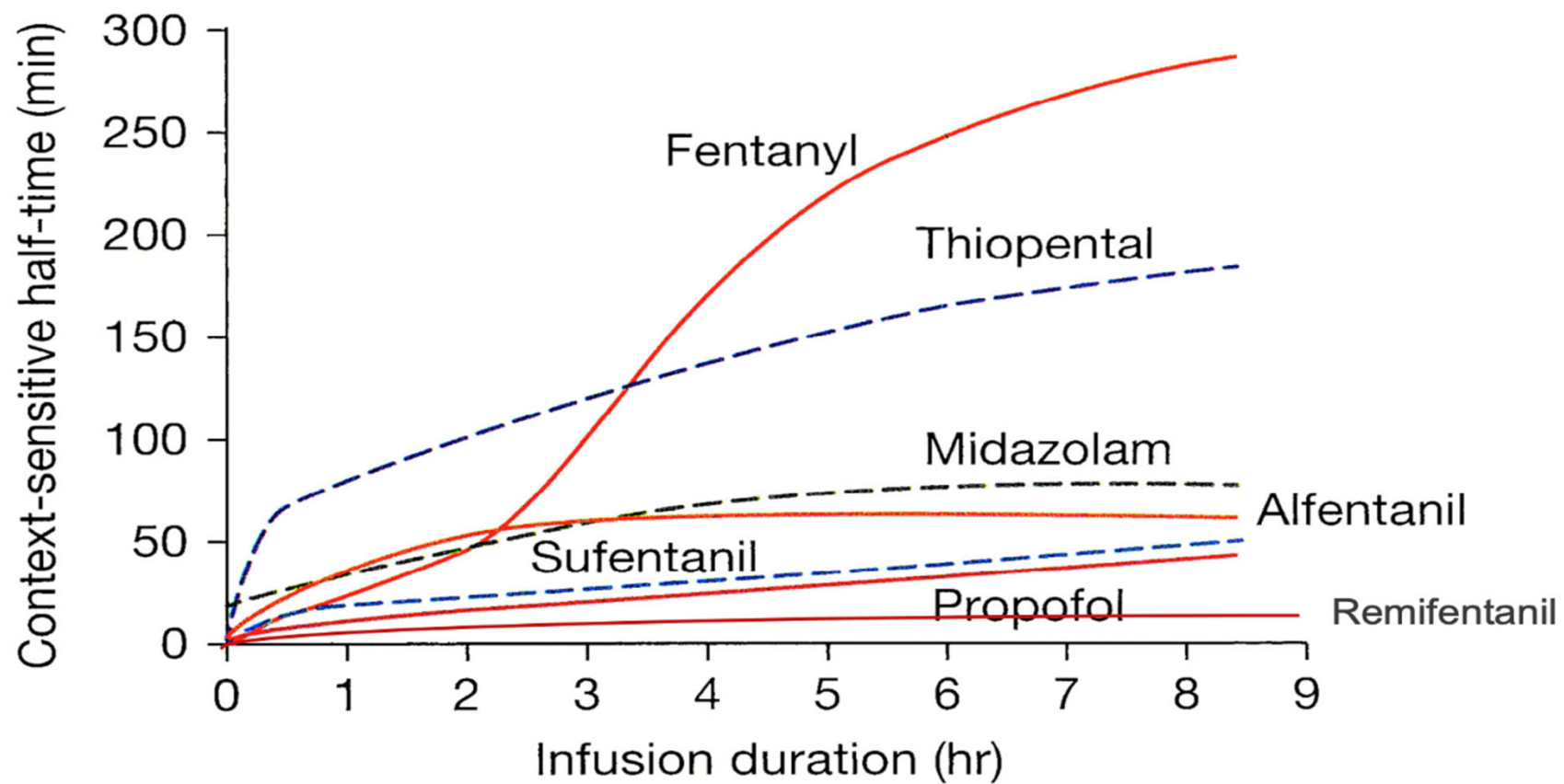
$$T_{1/2} = 0,693 * \frac{V_d}{Cl}$$

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 de pharmacocinétique — Élimination

Biotransformation hépatique :

- Réaction de phase 1 : oxydation, réduction, hydrolyse
- Réaction de phase 2 (cytosol) : couplage drogue à un substrat endogène (conjugaison)
- Passage d'un médicament liposoluble → hydrosoluble

Excrétion biliaire

Excrétion rénale

Bases de pharmacocinétique — Formes du principe actif

Formes du principe actif :

- Liées aux érythrocytes (rapport érythro-plasmatique)
- Liées aux protéines (albumine, alpha-1-glycoprotéine acide, lipoprotéine, globuline...)

Ces fixations sont réversibles : seules les formes libres sont actives et diffusent vers le site d'effet

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

L'alpha-1 glycoprotéine (orosomucoïde) augmente lors des états inflammatoires → modification du % de forme libre

Bases de pharmacodynamie — Mécanismes

Interaction entre le médicament et sa cible biologique : récepteur, enzyme ou canal ionique

Relation dose-effet : intensité de la réponse en fonction de la concentration

Mécanismes de signalisation et de modulation : influencent la réponse cellulaire et tissulaire

Objectif : mimer ou inhiber une action « physiologique »

Bases de pharmacodynamie — Récepteurs

Interaction médicament + récepteur cellulaire spécifique

Activation du récepteur → modifications intracellulaires → changements de la fonction cellulaire

Agoniste : se fixe à un récepteur et mime un effet physiologique

Antagoniste : interfère entre le ligand et son récepteur

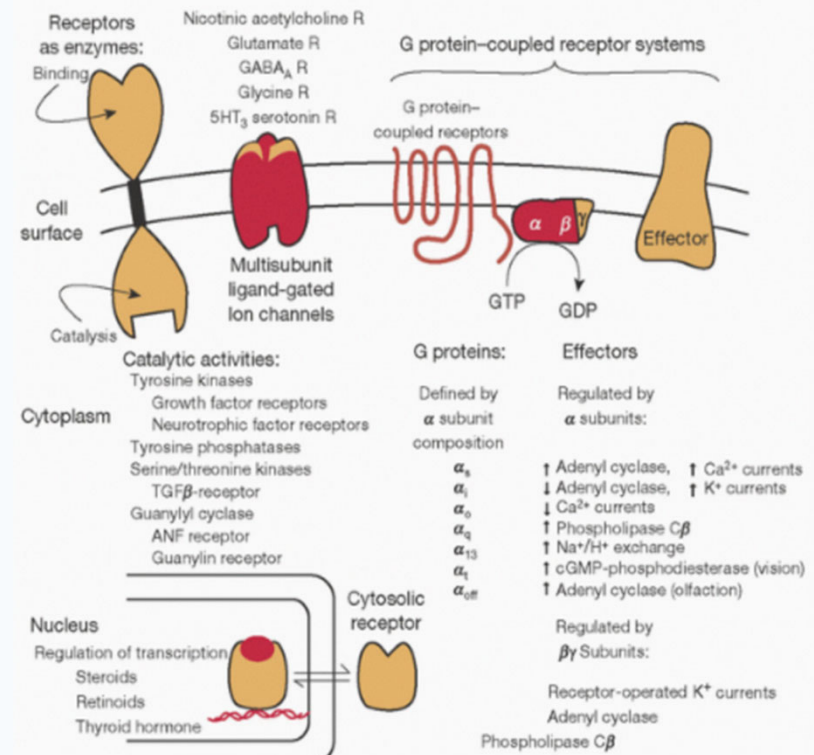
Bases de pharmacodynamie — Types de récepteurs membranaires

3 types de récepteurs membranaires :

Couplés aux protéines G (adrénaline, dopamine...)
→ Réponse lente, voie de signalisation via AMPc

Récepteurs enzymatiques (tyrosine kinase)
→ Insuline, facteurs de croissance, prolifération cellulaire

Récepteurs ionotropes (canaux ioniques)
→ Acétylcholine (nicotinique), GABA-A
→ Dépolarisation / repolarisation membranaire



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

La CEC en chirurgie cardiaque

Drogues administrées par voie intraveineuse ou inhalée
Biodisponibilité 100% (fraction et vitesse d'entrée dans V1)
Affranchissement de la problématique d'absorption

Impact spécifique de la CEC :

- Adsorption sur le circuit, débits régionaux modifiés, hypothermie...
- Syndrome inflammatoire systémique

Ces facteurs aboutissent à des modifications de PK/PD :

- Multifactorielles, difficilement modélisables
- Réduction ou accentuation des effets pharmacologiques
- Implications cliniques majeures

Impact de la CEC sur la pharmacologie

Hémodilution

Hypothermie

Altération perfusion
d'organe

Équilibre acido-basique

Inflammation

Adsorption
(oxygénateur)

Séquestration
pulmonaire

Altération récepteurs

Impact de la CEC — Monitoring et mémorisation

Objectif de l'anesthésie en CEC :

- Stabilité hémodynamique
- Réveil et extubation précoce
- Prévention absolue de la mémorisation

La chirurgie cardiaque est à haut risque de mémorisation +++

- Avec l'obstétrique, c'est la spécialité la plus pourvoyeuse de mémorisation
- Facteurs de risque : patient fragile, curarisation, morphinique++

Le monitoring est pris en défaut en CEC (BIS modifié par l'hypothermie...)

Monitoring des besoins en agents anesthésiques



Monitoring de la curarisation (TOF)

mesure de la relaxation neuromusculaire en temps réel

Monitoring de la profondeur d'anesthésie (BIS)

Index bispectral

Attention : BIS modifié par l'hypothermie en CEC !

Monitoring de la nociception?

Hémodilution

Dépend du volume de priming et de sa composition

Moins bonne solubilité dans les cristalloïdes/albumine que dans le sang

Entraîne une diminution des concentrations de médicament IV et inhalé

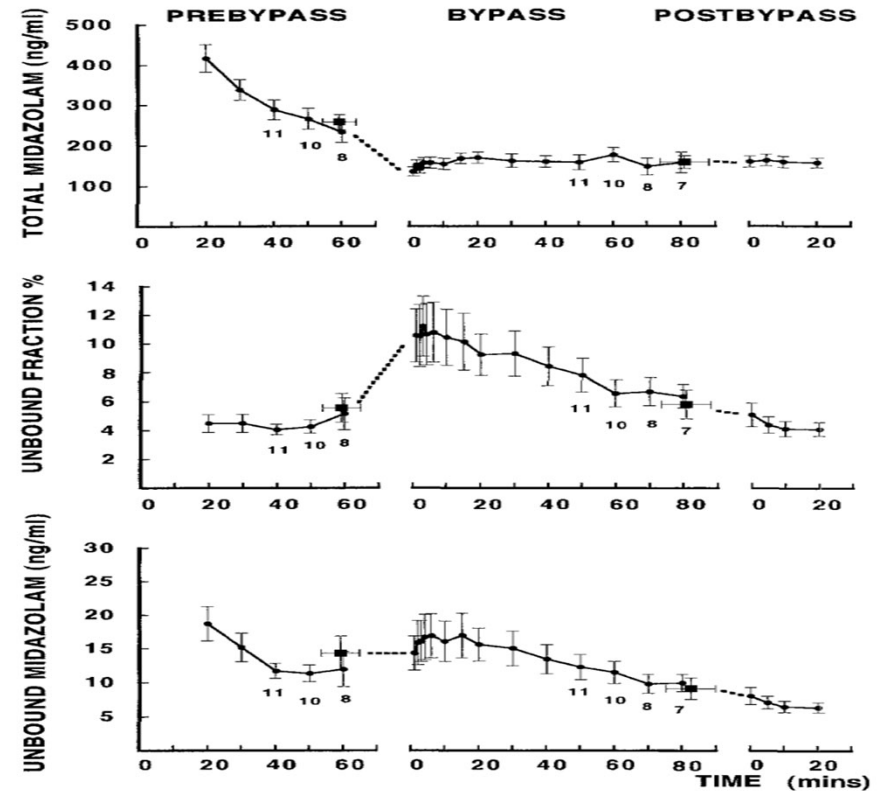
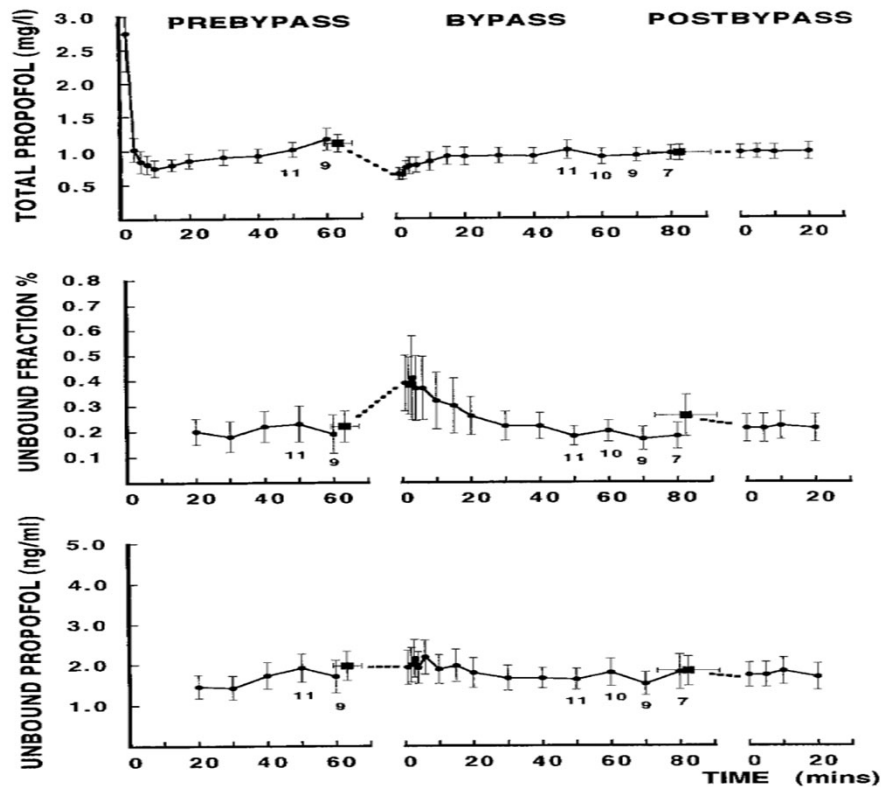
Rapidement contrebalancé par une diminution de la concentration en protéines

- Augmentation de la concentration libre de médicament
- Surtout si médicament à forte fixation protéique

Impact faible pour les médicaments lipophiles (grand Vd)

Médicaments les plus sensibles : antibiotiques hydrosolubles (β -lactamines++)

Hémodilution — Données cliniques (propofol/midazolam)



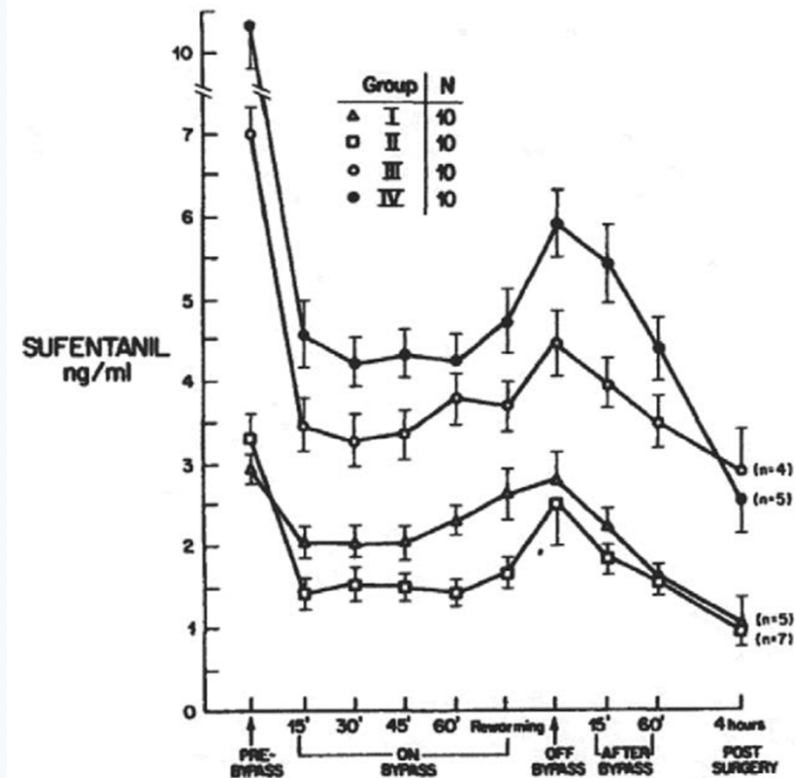
Dawson PJ. Cardiothorac Vasc Anesth 1997

Séquestration organes et circuit

Flux pulmonaire très diminué en CEC (maintenu via la circulation bronchique)
Séquestration de certains curares et morphiniques pendant le clampage aortique
Relargage au déclampage → phénomènes de surdosage relatif

Séquestration dans les composants de la CEC :
→ Tubing (PVC, silicone)
→ Adsorption / élimination par l'oxygénateur

Impact variable selon la liposolubilité du médicament

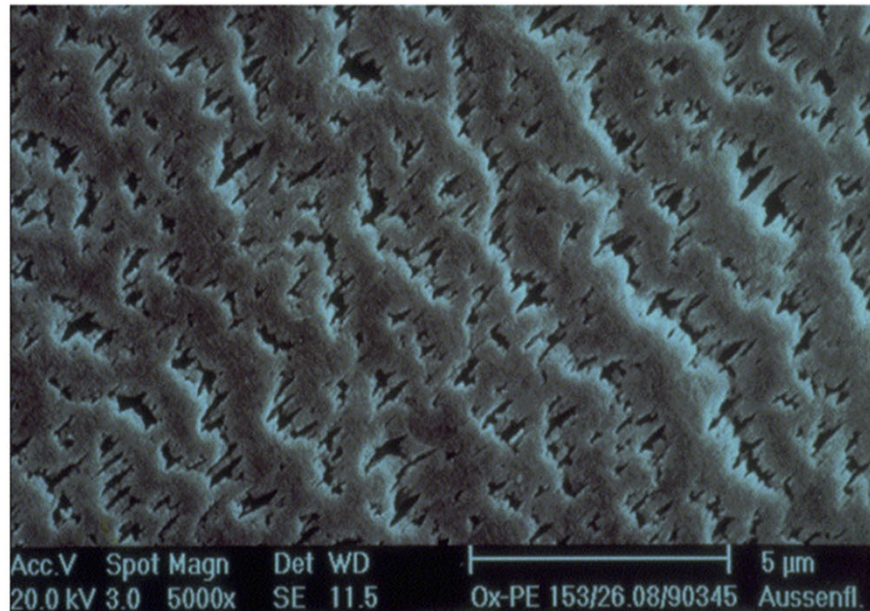


R. Okutani et al. *Anesth Analg*. 1988 Jul;67(7):667-70.

Séquestration — Circuit de CEC

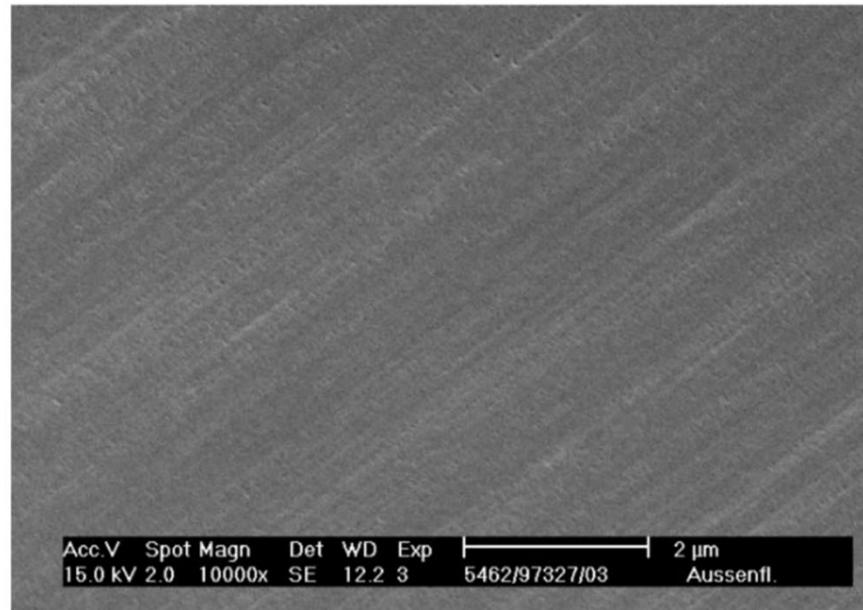
Membrane microporeuses

(Polypropylène, PPL)



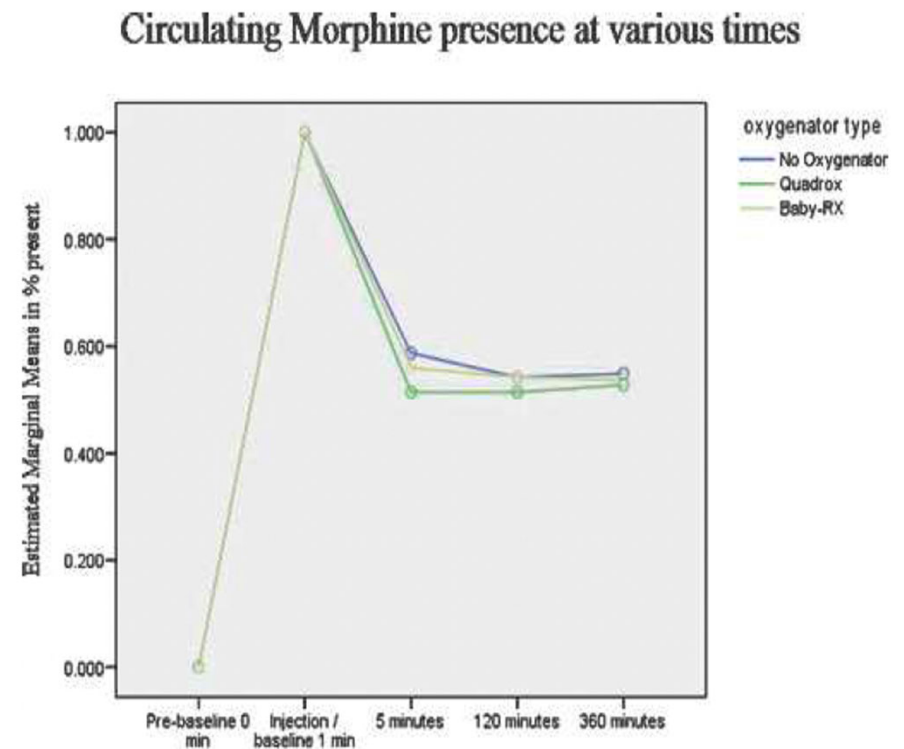
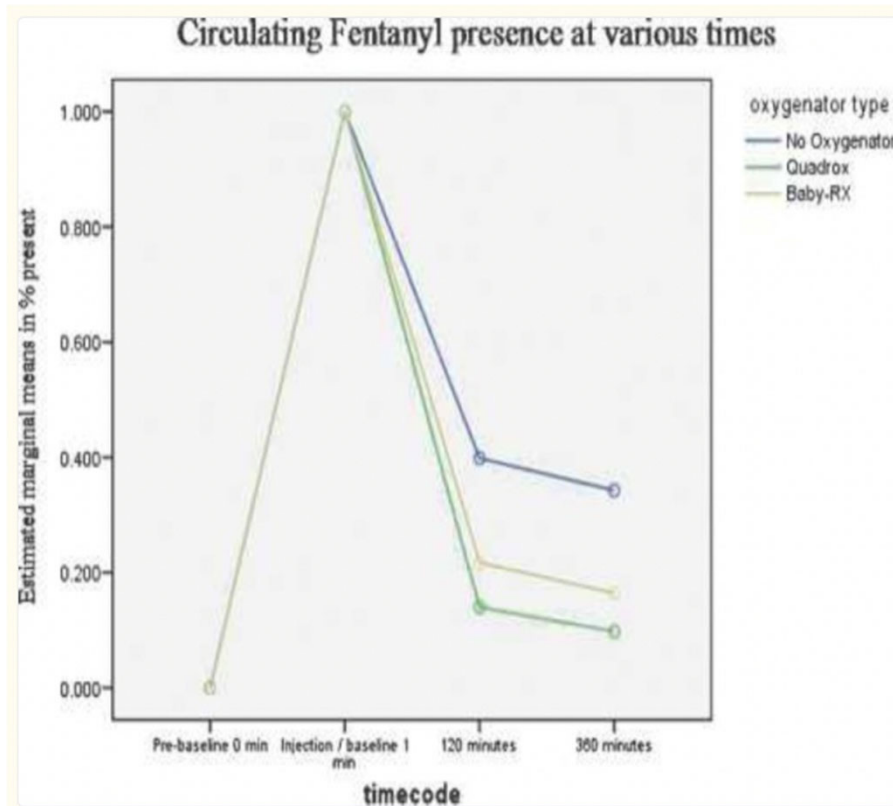
Membrane de diffusion

(Polyméthylpentène, PMP)

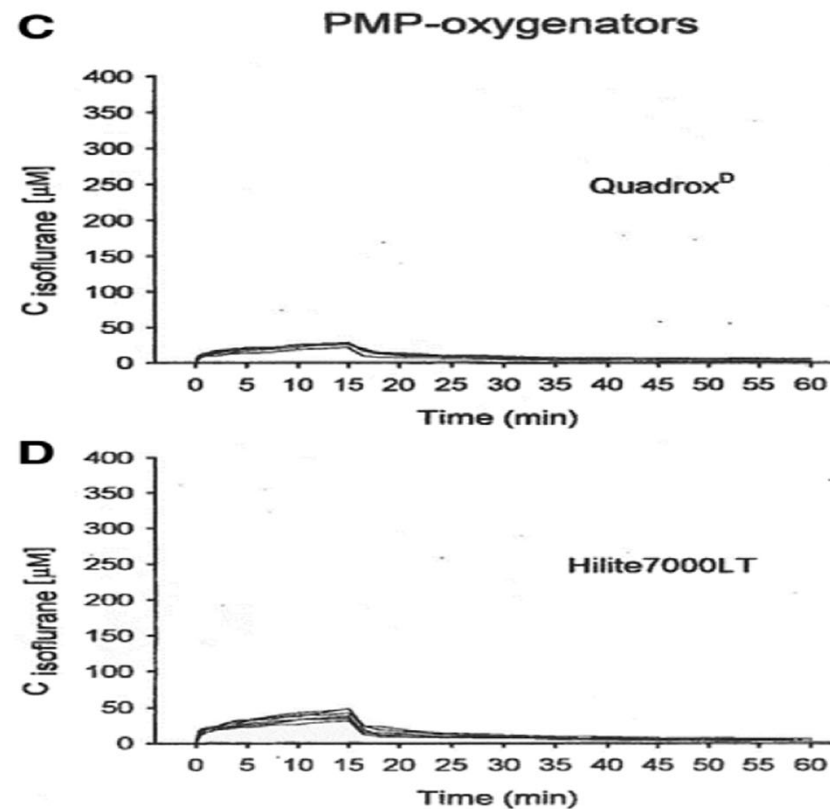
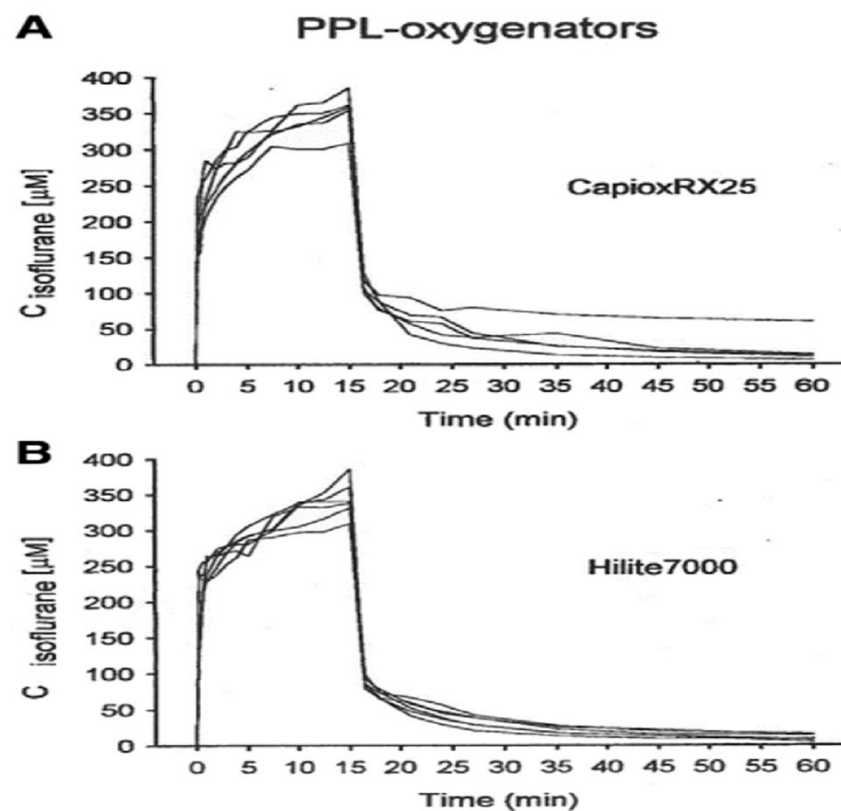


Hynynen M et al. Acta Anaesthesiol Scand 1987; 31:708

Séquestration — Comparaison des membranes d'oxygénéateur

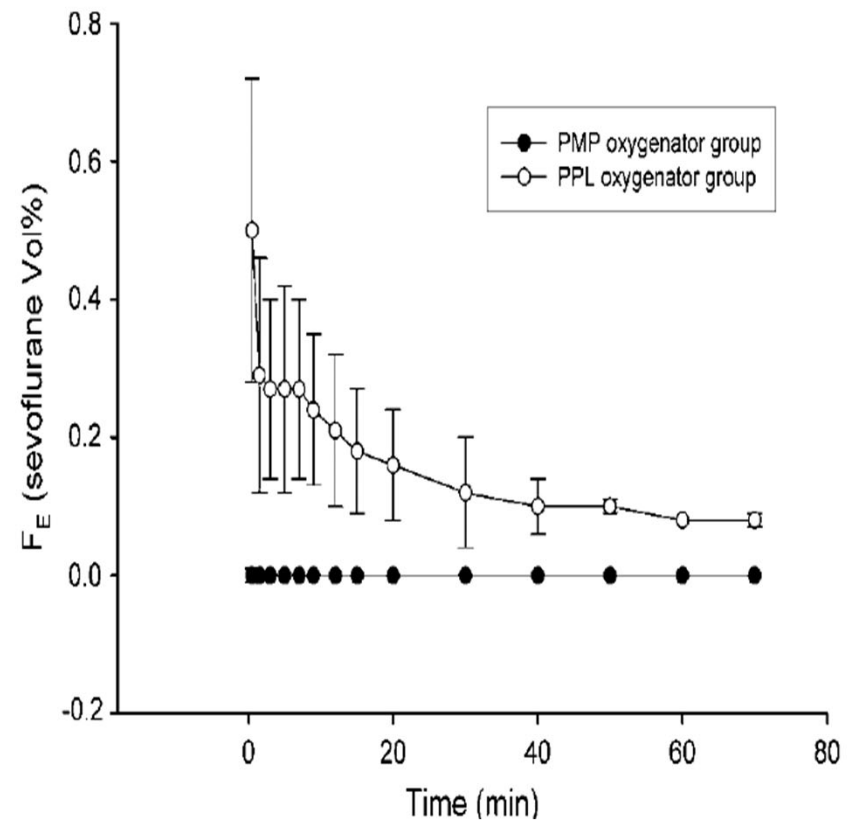
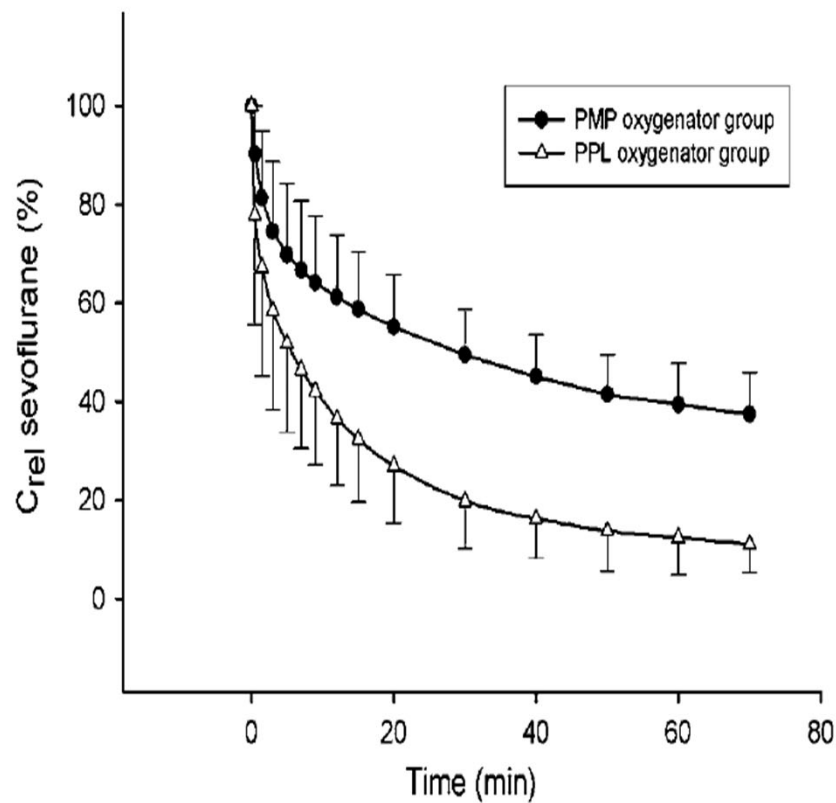


Séquestration — Isoflurane et type de membrane



Administration d'isoflurane 1% sur la CEC pendant 15 min. Comparaison polypropylène (PPL) vs polyméthylpentène (PMP). Hynynen M et al. Acta Anaesthesiol Scand 1987; 31:708

Séquestration — Sévoflurane avant et pendant la CEC



Anesthésie au sévoflurane avant CEC, relais propofol. Mesure [sevo] sanguin (Fig 1) et Fe sur oxygénateur (Fig 2). Prasser et al. Eur J Anaesthesiol 2008; 25:152-7

Hypothermie — Impact pharmacocinétique

Baisse de la clairance hépatique++ et rénale

- Prolongation de l'effet de certains médicaments
- Diminution de 30 % de la posologie de rémifentanyl par tranche de 5°C

Augmentation de la solubilité des halogénés

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 du bloc $\times 2$ pour une diminution de 2°C

Altération du BIS :

- Baisse liée à l'hypothermie, sans que cette baisse prévienne la mémorisation avec certitude
- Ne pas réduire les agents anesthésiques sur la seule base d'un BIS bas en hypothermie

Altération de la perfusion d'organe

La perfusion non pulsatile pourrait être responsable d'une moins bonne perfusion

- Sujet débattu — probable facteur confondant : l'hypothermie

Possible baisse de clairance de certains médicaments liée à cette baisse de perfusion

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

Impact minime sur les concentrations plasmatiques (données actuelles)

Équilibre acido-basique

Impact sur le tonus vasculaire

Modification de l'ionisation et de la fixation protéique

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

Augmentation ou diminution de la fraction libre

Diminution de la réponse aux catécholamines

Syndrome inflammatoire

Augmentation de l'alpha-1 glycoprotéine et des interleukines

- Fixation protéique accrue → diminution de la fraction libre

Altération de la fonction myocardique (IL-6, NO) → altération de la distribution

Fuite capillaire par « lavage » du glycocalix → augmentation du Vd

Altération de la fonction réticulo-endothéliale hépatique

- Réduction de la perfusion hépatique
- Down-régulation du cytochrome P450

Autres facteurs : effet de l'héparine

L'héparine à fortes doses (CEC) stimule la lipoprotéine lipase et la lipase hépatique

- Ces enzymes hydrolysent les triglycérides plasmatiques en acides gras non estérifiés

Les acides gras libres se lient de façon compétitive aux protéines plasmatiques

- Déplacement des médicaments liés → augmentation de la fraction libre
- Augmentation de l'effet pharmacologique

Cet effet est reversé par la protamine

Héparine — Impact sur la fraction libre du propofol

	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 ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	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 ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	NA	0.04 (0.03–0.04)	0.06 (0.04–0.07)	0.06 (0.04–0.07)	0.07 (0.04–0.10)†	0.04 (0.03–0.05)	0.02 (0.02–0.03)‡§
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

Propofol en CEC

Augmentation du Vd compensée par une majoration de la concentration en forme libre

Effet du propofol majoré en CEC : hypothermie / inflammation / dysfonction de la BHE

Modèles d'AIVOC (Schnider/Marsh) : non recommandés en CEC

- Tendance au surdosage des patients en CEC
- BIS indispensable pour titration +++

Halogénés en CEC

Facteurs augmentant la concentration :

- Hypothermie, hématicrite élevée

Facteurs diminuant la concentration :

- Hémodilution, réchauffement, séquestration dans le tubing

Évolution typique :

- Diminution au départ en CEC
- Augmentation progressive si hypothermie (stable si normothermie)
- Diminution au réchauffement

La concentration mesurée à l'exhaust de l'oxygénateur est à prendre avec précaution au démarrage de la CEC

Opiïdes en CEC

Sufentanil :

- ↓ concentrations au départ en CEC (hémodilution)
- ↑ concentrations en sortie de CEC/déclampage (séquestration pulmonaire, réchauffement)

Rémifentanil :

- Chute des concentrations au départ en CEC
- ↓ clairance en hypothermie ++
- Tendance au surdosage en CEC avec le modèle de Minto

Alfentanil :

- ↓ concentration compensée par ↑ de la fraction libre au départ en CEC
- Pas d'ajustement de posologie nécessaire

Pharmacocinétique de la céfazoline en CEC

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

Mizuho Asada¹ • Masashi Nagata^{1,2}  • Tomohiro Mizuno³ • Tokujiro Uchida⁴ • Hiromitsu Takahashi¹ • Koshi Makita⁴ • Hirokuni Arai³ • Shinichi Kijima⁵ • Hirotochi Echizen⁶ • Masato Yasuhara²

Received: 21 July 2020 / Accepted: 13 November 2020

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

Étude de 2020 — Objectif : développer un modèle PK populationnel (PPK)

Céfazoline : antibiotique hydrophile

→ Vd = 11 L

→ Fortement fixée à l'albumine

En CEC : augmentation++ de la concentration libre de céfazoline

Évaluation de l'efficacité des protocoles actuels de prophylaxie antibiotique

Céfazoline — Résultats du modèle PK populationnel

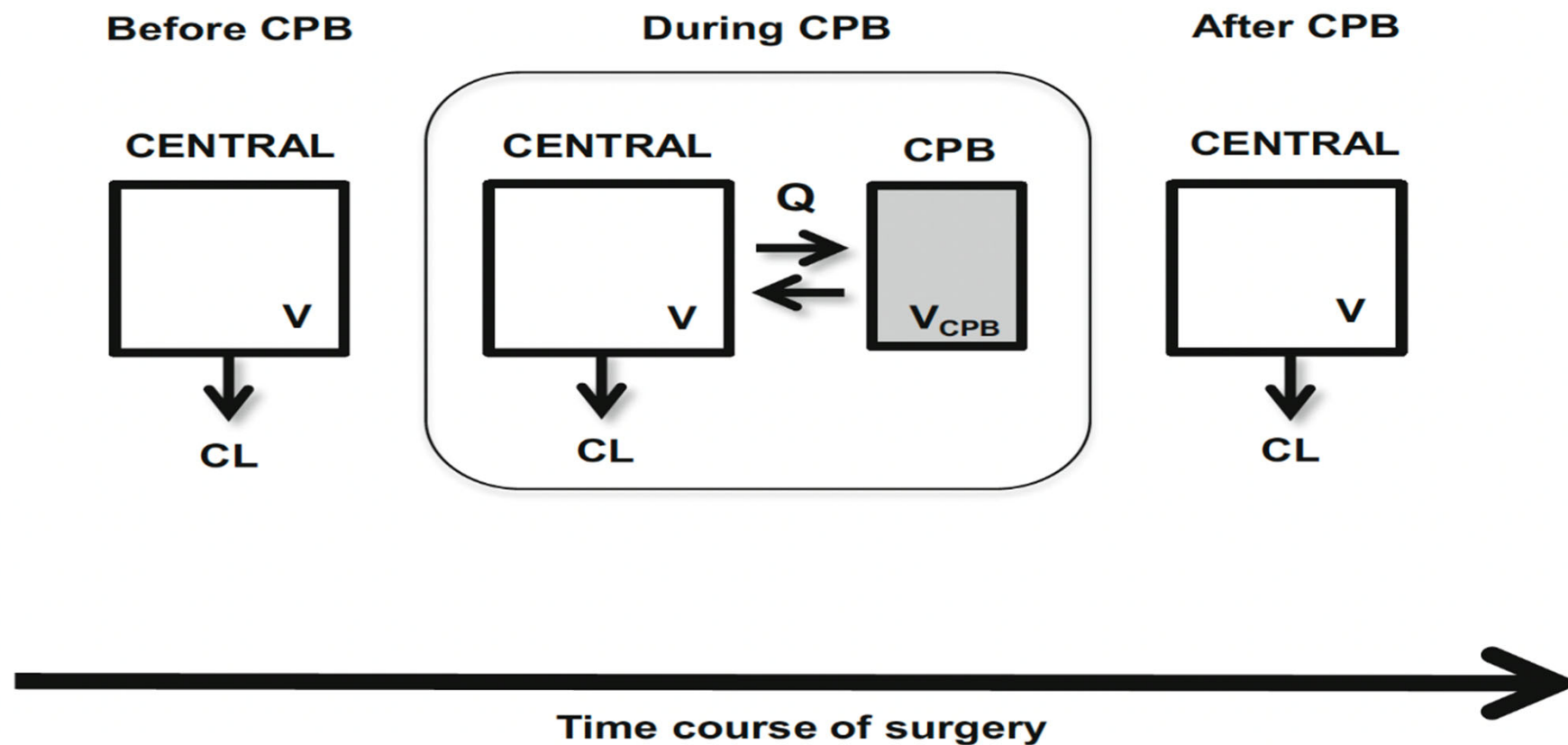


Table 2 Model-based PPK parameters and values obtained by bootstrapping

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)				
$B_{\text{max}} = B_{\text{max, pop}} \times (\text{ALB}/30.7)$	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

Céfazoline en CEC — Résultats et recommandations

Volume de distribution et clairance augmentés en CEC

Passage de 20 % de forme libre avant CEC → 40 % en CEC

- Explique l'augmentation de la clairance totale

Pour assurer une concentration cible ($4 \times \text{CMI}$), le protocole optimal :

- 2 g toutes les 4 h + 1 g dans le priming

Attention : **mesure de la fraction libre des traitements indispensable** +++

CMI > 4 pour EuCAST = résistance

Petite séquestration par le circuit décrite

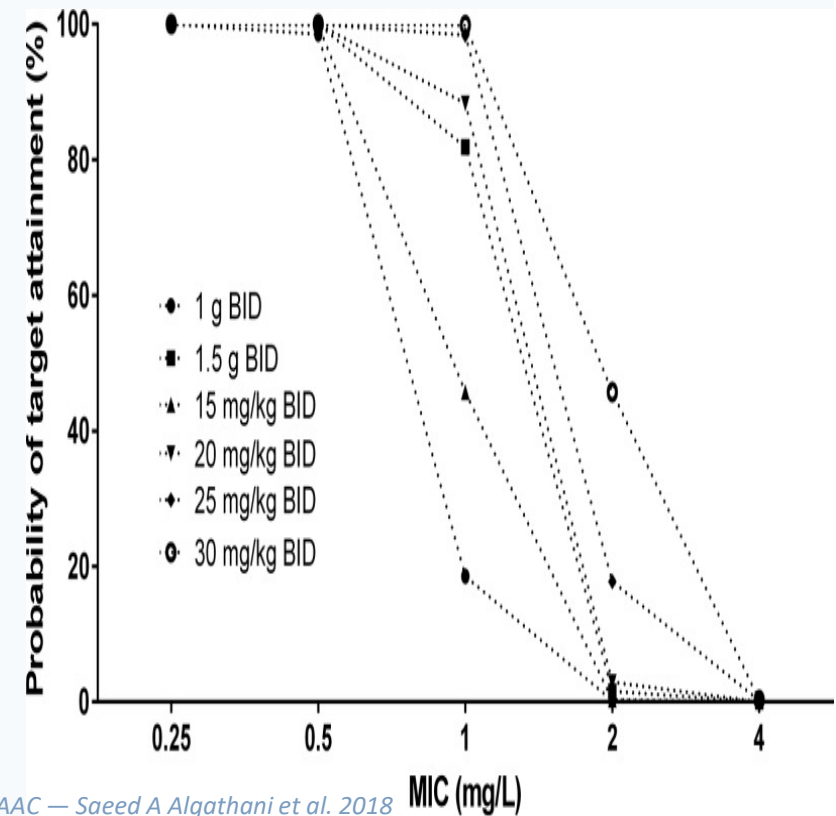
Et pour la vancomycine ?

Liaison protéique plus faible (~50 %) → moins impactée par la baisse d'albumine

Grand volume de distribution (0,5–1 L/kg) → moins impactée par l'augmentation du Vd

Études de PK comparant pontage avec/sans CEC :
→ Vd semblable, clairances identiques

Objectif PK/PD : $AUC/CMI > 400$
→ Pour $CMI > 1$ mg/L : 20 mg/kg devient limite ++



AAC — Saeed A Algathani et al. 2018

Daptomycine

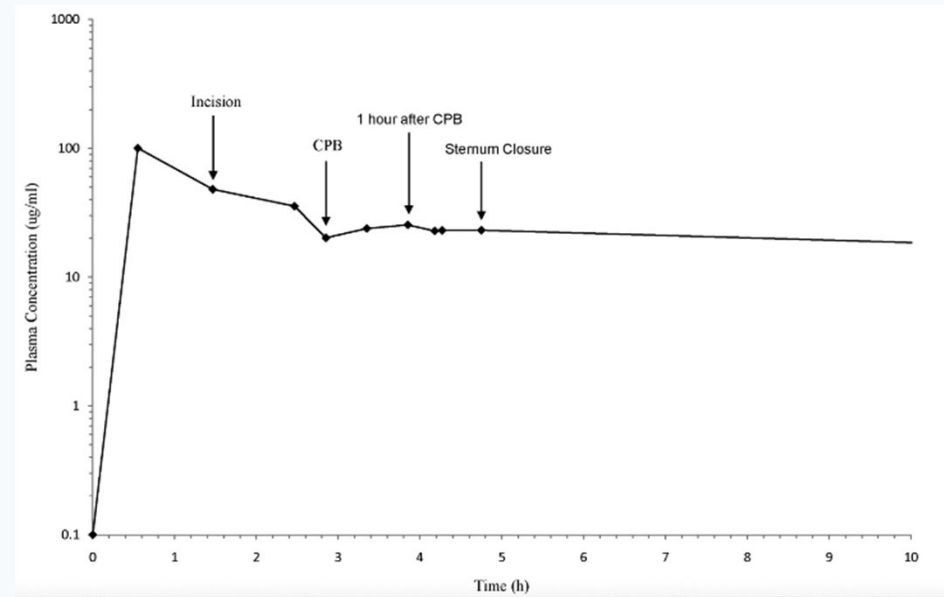
Liaison protéique à 90%, faible volume de distribution.

Très impacté par la CEC, mais...

Antibiotique concentration dépendant avec effet post antibiotique++

Etude comparant 15 patient recevant une antibioprophylaxie par daptomycine vs standard of care (cefazoline/vancomycine)

Pas de difference sur infection, concentration de pic satisfaisante avec 8mg/kg



ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2011, p. 2499–2505

Conclusion

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

Elle permet de décrire le volume de distribution et la clairance des traitements.

La PK est modifiée en CEC par : l'hémodilution, la séquestration, l'hypothermie, la perfusion, l'inflammation, le statut acido-basique.

La pharmacodynamie est principalement modifiée par l'hypothermie en CEC.

Conclusion

Classes médicamenteuses dont la PK/PD est modifiée en CEC :

Anesthésiques IV

↓ concentration totale, ↑ fraction libre. ↑ effet et ↓ clairance en hypothermie.

Curares

Majoration de leur effet et ↓ clairance en hypothermie.

Opiïdes

↓ effet en hypothermie.

Antibiotiques hydrosolubles

↓ concentration totale, ↑ clairance de la fraction libre — adaptation de posologie indispensable.