

Pharmacologie des agents anesthésiques chez l'obèse

Frédérique Servin
AP-HP Hôpital Bichat, Paris

Conséquences pharmacocinétiques de l'obésité 1

- ◆ Distribution :
 - ↗ $\alpha 1GPA$
 - ↗ masse grasse mais aussi
 - ↗ volume du compartiment central
 - ↗ masse maigre
 - ↗ VEC (eau totale)
 - Pour les agents liposolubles, la distribution dans les graisses peut être variable :
 - Vss proportionnel au poids corporel (propofol)
 - ↗ Vss > ↗ poids corporel (midazolam)

Conséquences pharmacocinétiques de l'obésité 2

◆ Elimination

■ Métabolisme hépatique

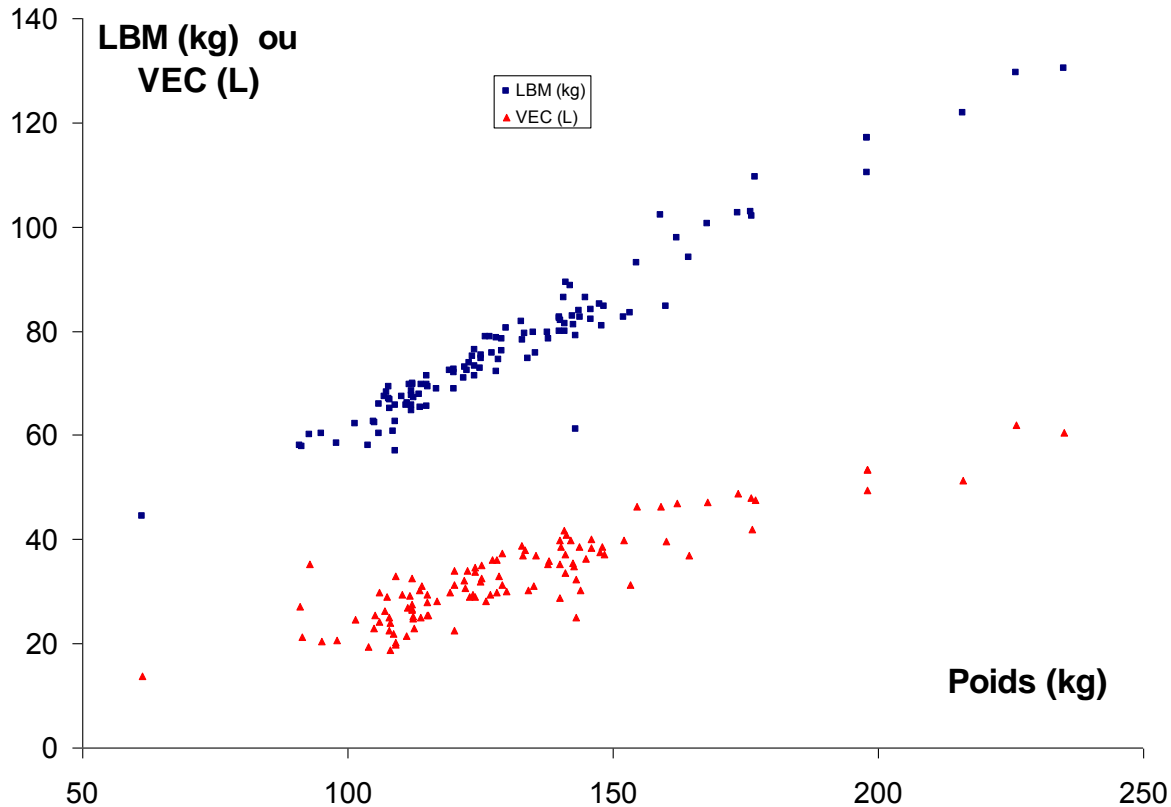
- réactions de phase I (oxydation) : clairance \equiv
- réactions de phase II (conjugaison) : clairance ↗

■ Elimination urinaire

- ↗ débit de filtration glomérulaire →
- ↗ élimination urinaire des agents

TITRATION

Composition corporelle de l'obèse : la masse maigre et les VEC sont proportionnels au poids



Induction au propofol chez l'obèse : quelle dose ?

90 patients. Perfusion propofol 100mg/kg/h basée sur poids total (1 et 3) ou sur masse maigre calculée (2). Dose au lâcher de seringue.

Table 2. Total Propofol Dose, Cardiac Output, and Dose as a Function of Weight

Group	Dose (mg)	CO (L/min)	Dose/TBW (mg/kg)	Dose/LBW (mg/kg)	Dose/CO (mg/L/min)
Controls	155.3 (39.7)	6.24 (1.38)*†	2.57 (0.50)†‡	3.62 (0.67)	25.91 (8.71)
Morbidly obese (LBW)	183.3 (53.0)§	8.30 (2.50)	1.41 (0.24)†¶	2.76 (0.46)†¶	24.96 (15.64)
Morbidly obese (TBW)	244.7 (67.7)¶#	9.38 (2.24)	1.84 (0.33)†¶	3.69 (0.80)	26.90 (8.38)

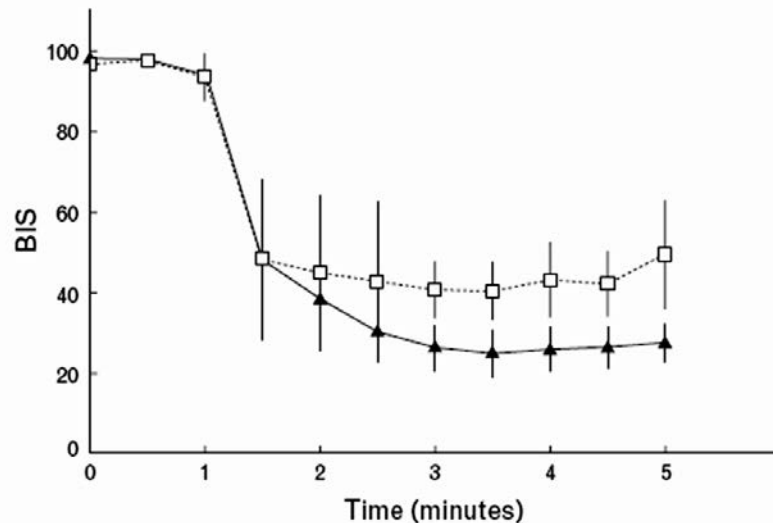
CO = cardiac output; TBW = total body weight; LBW = lean body weight.

Pas de différence significative à l'induction sur la stabilité hémodynamique

Conclusion : la dose doit être calculée sur la masse maigre.

Induction au propofol chez l'obèse : quelle dose ?

Fig. 1



Bispectral index values at different time-points after administration of the propofol induction dose, presented as mean with 95% confidence intervals. (□) propofol 200 mg; (▲) propofol 350 mg.

Etude pilote 20 OM, 200 ou 350 mg propofol en 60 sec + fentanyl 250µg

2 patientes groupe 200mg ont du recevoir 100 mg de propofol en complément

Le profil hémodynamique était plus favorable dans le groupe 350 mg, à l'exception d'une patiente qui a présenté une hypotension

Pharmacocinétique du propofol chez l'obèse

- ◆ Agent liposoluble
- ◆ Clairance élevée (conjugué)
- ◆ Vss et clairance proportionnels au poids total

Les débits d'entretien doivent être calculés sur le poids total

La dose d'entretien de propofol doit être calculée sur le poids réel

20 patients BMI 50. AIVOC propofol Marsh

Parameter	TBW	Corrected weight	P-value
MDPE (%)	-6.21 (-26; 7)	-32.6 (-39.7; -15.7)	0.003
MDAPE (%)	23.6 (9.33; 29.88)	33.1 (20.7; 39.7)	0.03
Wobble (%)	7.96 (6; 16.7)	5.9 (5.2; 13)	0.465
Divergence (% h ⁻¹)	-1.8 (-8.2; 3.34)	-1.5 (-3.9; 2.5)	0.194

Poids réel, mais TITRATION à l'induction +++

Coefficients de partage des agents halogénés

Tissu	Isoflurane	Sevoflurane	Desflurane
Sang	1.46 ± 0.09	0.69 ± 0.05	0.42 ± 0.02
Cerveau	2.1 ± 0.1	1.2 ± 0.1	0.54 ± 0.02
Muscle	4.4 ± 2.0	2.4 ± 1.0	0.94 ± 0.35
Graisse	64 ± 12	34 ± 6	12 ± 2

Mean ± SD

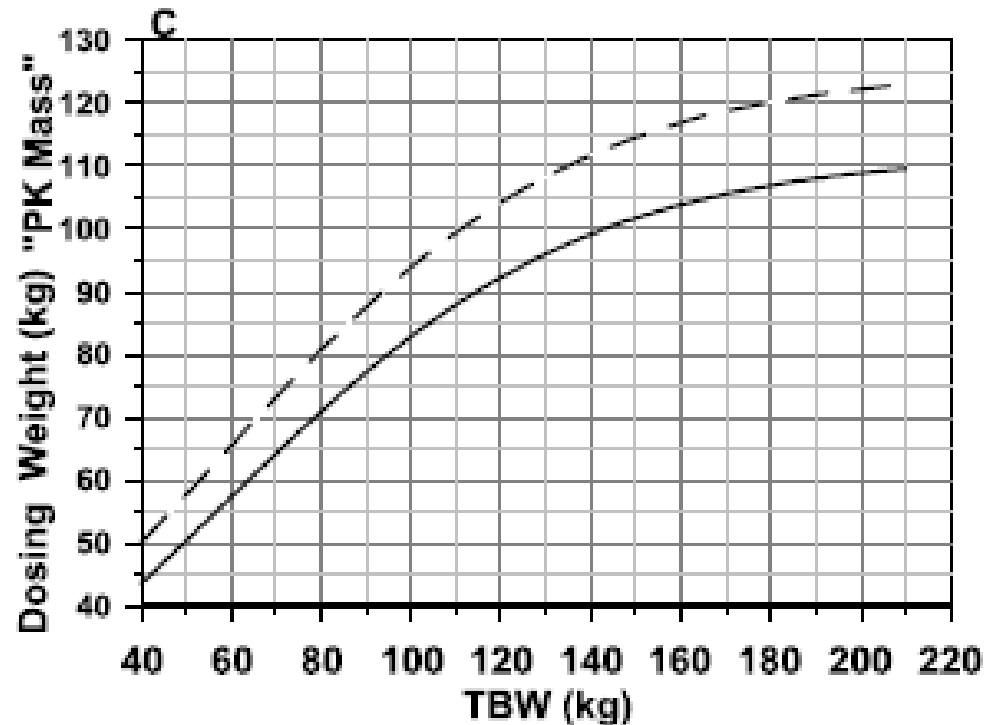
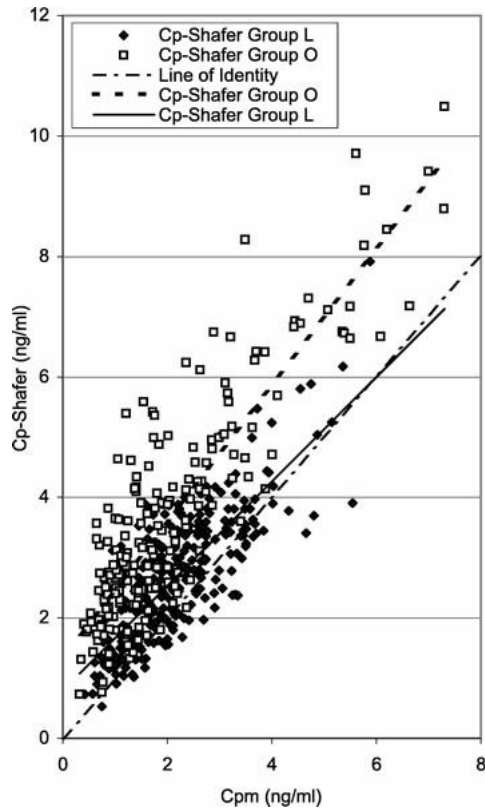
L'élimination du desflurane (wash out) est plus rapide que celle du sévoflurane chez les obèses morbides. *La Colla, BJA 2007*

Pharmacocinétique des morphiniques

	Fentanyl	Sufentanil	Alfentanil	Remifentanil
Vss (L/kg)	3 à 5	4 à 9	0.25 à 0.75	0.1 à 0.2
Cl (ml/min/kg)	10 à 20	15	3 à 8	40 à 60
T1/2 E (min)	180 à 300	300 à 720	60 à 120	8 à 48
CSHT 2 hrs (min)	48	21	51	3.5

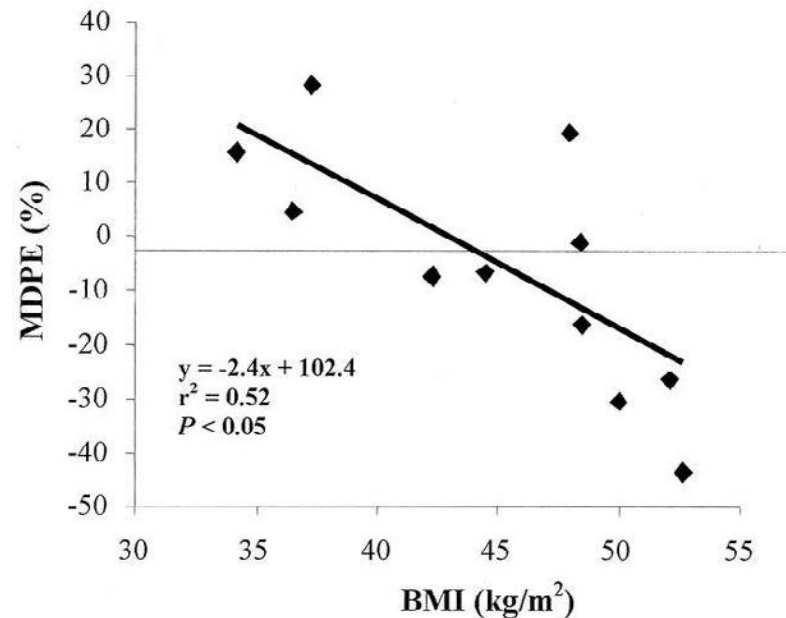
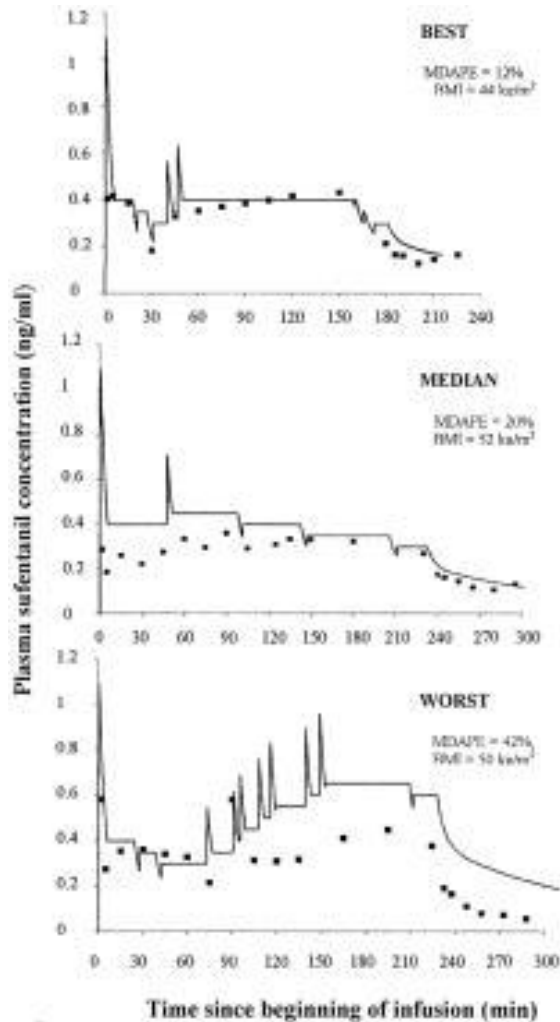
Morphiniques chez l'obèse: fentanyl

« La masse pharmacocinétique »

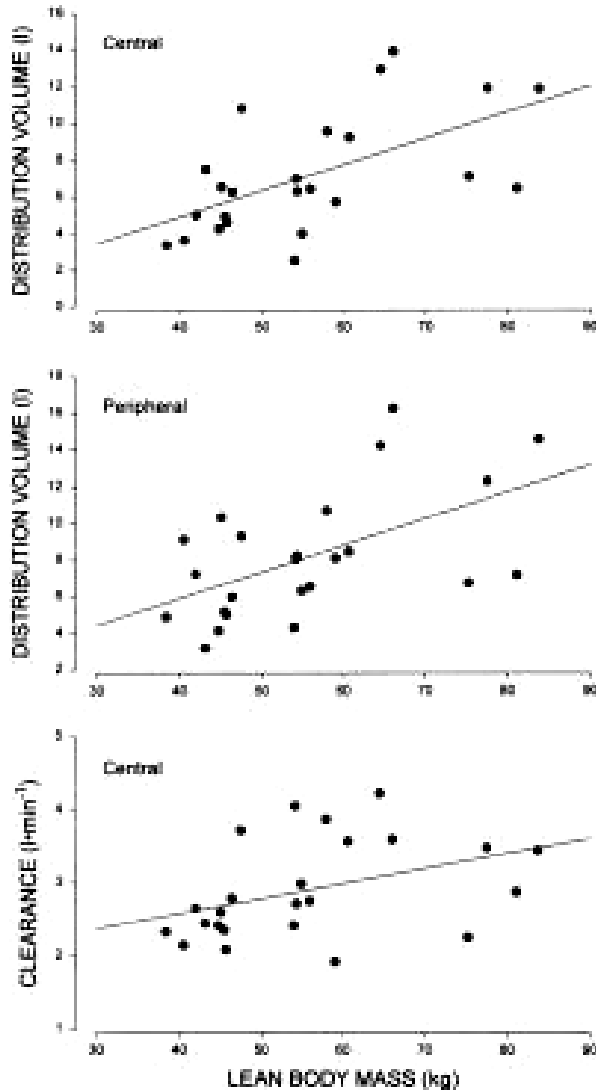


Morphiniques chez l'obèse : sufentanil

AIVOC Sufentanil chez des
obèses morbides
Modèle de Gepts

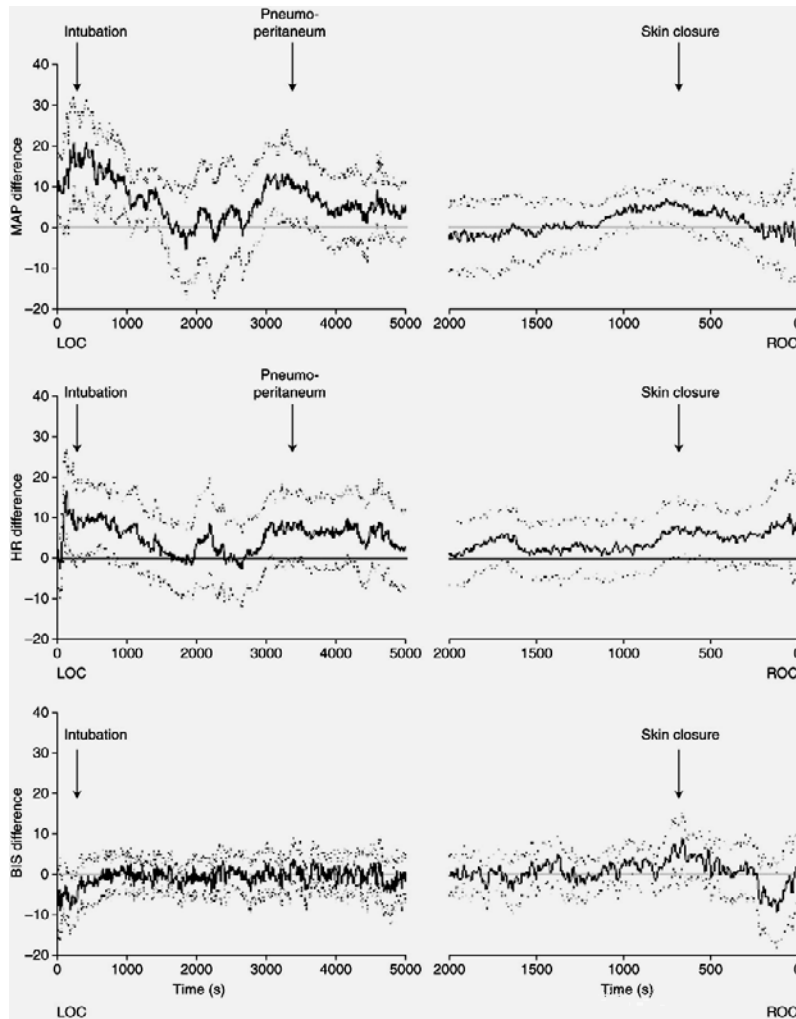


Morphiniques chez l'obèse : remifentanil



En pratique clinique il est plus important d'ajuster les doses de rémifentanil à l'âge qu'au poids corporel.

Comparaison sufentanil / remifentanil



40 gastroplasties, durée
~ 100 min

Desflurane + AIVOC
remifentanil ou
sufentanil

Pas de différence au
réveil

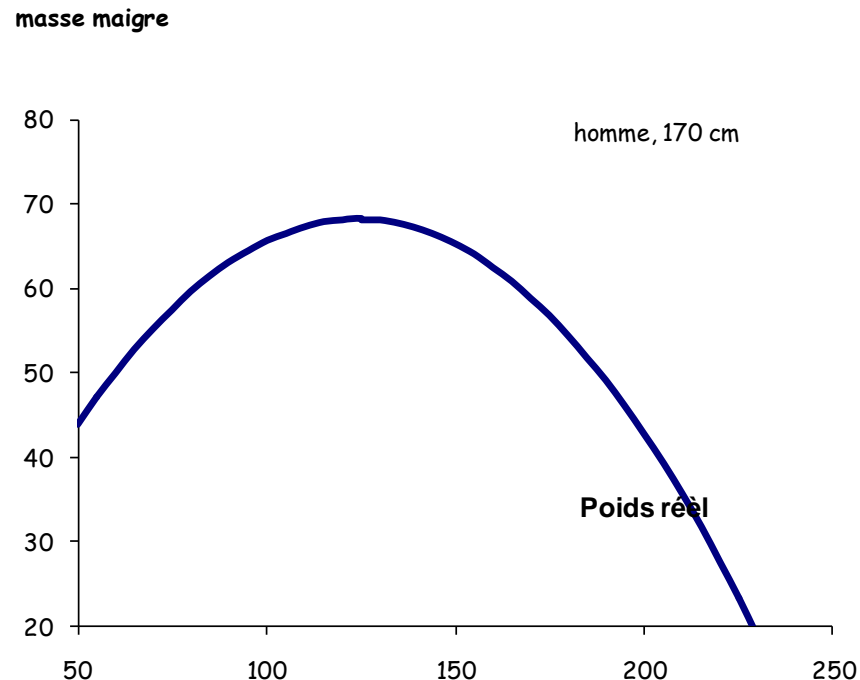
Meilleure stabilité
hémodynamique per-
opératoire dans le
groupe rémifentanil

The difference between means (Group S-Group R) is plotted as a straight line; the upper and lower CI are plotted as dotted lines. Significance is reached when zero is not included in the 95% CI.

De Baerdemaeker et al, BJA 2007

Problème du calcul de la masse maigre dans les modèles utilisés pour l'AIVOC

- ◆ Le modèle de Schnider (propofol) et de Minto (Rémifentanyl) calculent la masse maigre avec le formule de James (*Her Majesty's off. 1976*)
- ◆ $MM = 1.1 \times \text{Poids} - 0.0128 \times \text{poids}^2 / \text{taille}^2$ (hommes)

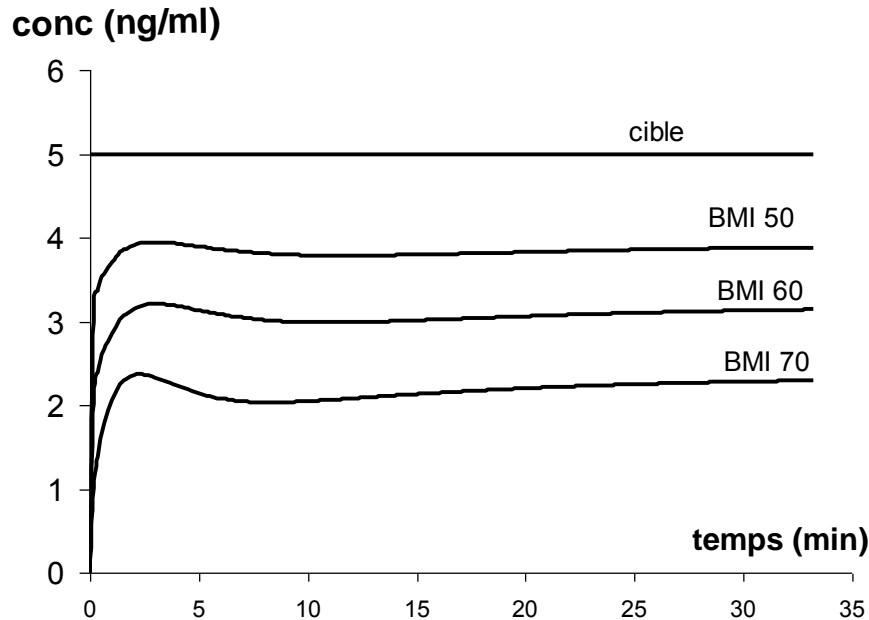


Impact de la formule de James sur l'administration du rémifentanyl avec le modèle de Minto

Poids	70 kg	125 kg	200 kg	250 kg
LBM	55.3	68.3	42.84	-1.82
V1 (L)	5.12	6.06	4.22	1.01
V2	9.85	11.26	8.51	3.68
V3	5.42	5.42	5.42	5.42
CL1 (L/min)	2.61	2.85	2.37	1.51
CL2	2.05	2.05	2.05	2.05
CL3	0.07	0.07	0.07	0.07

Sous dosage ++++

Impact de la formule de James sur l'administration du rémifentanyl avec le modèle de Minto



- Le modèle de Minto n'est pas dangereux chez l'obèse morbide
- Augmenter les cibles pour compenser le biais en attendant une modification du modèle

Impact de la formule de James sur l'administration du propofol avec le modèle de Schnider

Poids	70 kg	125 kg	200 kg	250 kg
LBM	55.3	68.3	42.84	-1.82
V1 (L)	4.27	4.27	4.27	4.27
V2	24	24	24	24
V3	238	238	238	238
CL1 (L/min)	2.01	3.26	8.41	13.74
CL2	1.60	1.60	1.60	1.60
CL3	0.84	0.84	0.84	0.84

Sur dosage ++++

Impact de la formule de James sur l'administration du propofol avec le modèle de Schnider

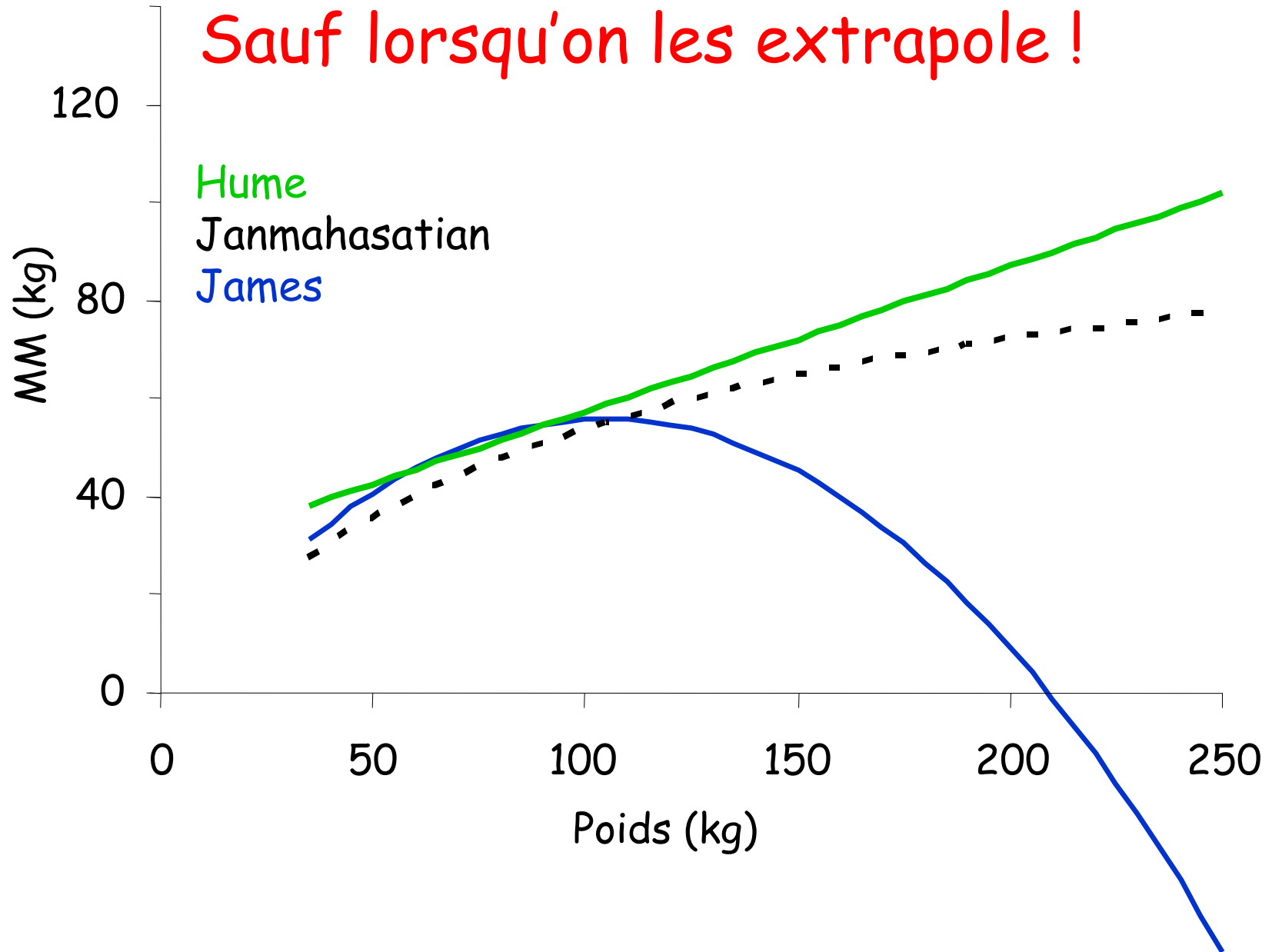
- ◆ Utiliser le modèle de Schnider pour administrer le propofol à des obèses morbides expose à un surdosage
- ◆ Choisir préférentiellement le modèle de Marsh

Problème du calcul de la masse maigre dans les modèles utilisés pour l'AIVOC : quelles solutions pour l'avenir ?

Reference		formule	Population d'étude		
			Age	poids	taille
James <i>(Her Majesty's off. 1976)</i>	H	$1.1 * P - 128 (P / T)^2$	[18-80]	[35 - 130]	[140 - 185]
	F	$1.07 * P - 148 (P / T)^2$			
Hume <i>(J Clin Path 1966)</i>	H	$(0.33 * P) + (0.34 * T) - 29.6$	[40-77]	[43 - 133]	[151 - 188]
	F	$(0.30 * P) + (0.42 * T) - 43.3$	[37-80]	[45 - 115]	[140 - 183]
Janmahasatian <i>ClinPharmacokinet2 005</i>	H	$9.3 * P / (6.7 + 0.216 * IMC)$	[18-82]	[60 - 216]	[159 - 209]
	F	$9.3 * P / (8.9 + 0.244 * IMC)$	[19-79]	[41 - 196]	[138 - 185]

Toutes ces formules sont également adaptées

Sauf lorsqu'on les extrapole !



Succinylcholine chez l'obèse

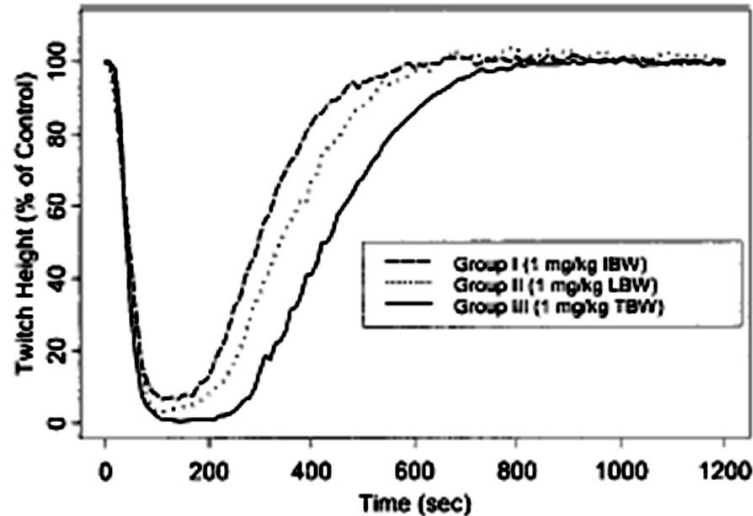


Figure 1. Twitch height (mean values) versus time after succinylcholine administration. The dose of succinylcholine was 1.0 mg/kg ideal body weight (IBW) in Group I, 1.0 mg/kg lean body weight (LBW) in Group II, and 1.0 mg/kg total body weight (TBW) in Group III.

Table 3. Intubating Conditions

	Group*		
	I (IBW)	II (LBW)	III (TBW)
Excellent	4	7	13
Good	6	4	2
Poor	5	4	0

Rocuronium chez l'obèse

12 patients obèses (BMI > 40) (6 reçoivent 0.6 mg/kg rocuronium basé sur le poids idéal and 6 reçoivent 0.6 mg/kg rocuronium basé sur le poids réel) opérés de gastroplastie , and 6 contrôles de poids normal (chirurgie coelioscopique gynécologique)

	délai (sec)	Durée 25% (min)	Index de récupération (min)	Dose (mg)
Poids réel	77 [37-92]	56 [44-60]	17 [11-24]	67 [59-82]
Poids idéal	88 [54-99]	22 [21-25]	14 [8-16]	33 [28-38]
Contrôles	67 [50-85]	25 [18-31]	11 [5-18]	38 [31-43]
P *	0,201	0,003	0,102	0,03

Données fournies en médiane [extrêmes] test de Kruskal-Wallis

Leykin et al, Anesth Analg 2004

Cisatracurium chez le patient obèse

20 patients obèses (BMI > 40) (10 reçoivent 0.2 mg/kg cisatracurium basé sur le poids idéal et 10 reçoivent 0.2 mg/kg cisatracurium basé sur le poids réel), et 10 contrôles de poids normal

Table 2. Onset Time and the Duration 25%

	Onset (s)	Duration 25% (min)	Dose (mg)
Real body weight	132 (110–153)	74.6 (61–88)	32.2 (21.6–26.0)
Ideal body weight	→ 182 (150–237)	→ 45.02 (34–56)	11.2 (10.0–12.7)
Normal body weight	135 (70–237)	59.1 (38–78)	11.9 (10.7–13.1)
	<i>P</i> = 0.001	<i>P</i> < 0.001	<i>P</i> < 0.001

Values are median (range).

Leykin et al, Anesth Analg 2004

Conclusions

- ◆ Le sujet obèse n'est pas un adulte de poids idéal plongé dans un bol de graisse
- ◆ Les VEC, la masse maigre, le volume vasculaire et les débits locaux sont augmentés
- ◆ Les maîtres mots sont MONITORAGE et TITRATION

Conclusions

- ◆ Le choix d'un protocole anesthésique pour les patients très obèses est fondé sur
 - La maniabilité per opératoire garante d'une meilleure stabilité hémodynamique
 - Un réveil rapide et d'excellente qualité
 - Peu de conséquences respiratoires post-opératoires
- ◆ En 2011, ceci est au mieux obtenu avec l'association de desflurane et de rémifentanil pour l'entretien de l'anesthésie