

ADAPTATION THÉRAPEUTIQUE : ANTIBIOTIQUES, ANTICOAGULANTS, DROGUES SÉDATIVES

Amélie RUBIN ^(1, 2), **Fanny BERNARD** ^(1, 2), **Claire DAHYOT-FIZELIER** ^(1, 2, 3)

¹ Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Poitiers

² UFR de Médecine-Pharmacie, Université de Poitiers

³ INSERM U 1070, Université de Poitiers

INTRODUCTION

L'obésité est caractérisée par une surcharge en masse adipeuse, elle est définie par un Index de Masse Corporelle ($IMC = \text{poids}/\text{taille}^2(\text{kg}/\text{m}^2)$) supérieur à 30, l'obésité morbide étant définie par un $IMC > 40$. La prévalence de l'obésité a plus que doublé depuis 1980 et constitue un véritable enjeu de santé publique à l'échelle mondiale. Ainsi, la prise en charge de cette population de patients est de plus en plus fréquente en réanimation. Les contraintes spécifiques liées à cette pathologie sont multiples, tout d'abord liées à leur morphologie (nursing, abords vasculaires, imagerie...) mais aussi liées aux leurs modifications physiologiques et aux comorbidités associées [1]. Ces facteurs semblent influencer la morbi-mortalité de ces patients, avec entre autres une augmentation de la durée de ventilation mécanique, une incidence plus élevée des complications thrombo-emboliques et infectieuses [1]. Une des difficultés rencontrées dans la prise en charge des patients obèses en réanimation est l'adaptation posologique. Cette dernière est en premier lieu liée à leurs modifications physiologiques, auxquelles s'ajoutent celles rencontrées chez tout patient de réanimation, pouvant ainsi modifier la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamique (PD) des médicaments couramment utilisés comme les antibiotiques, les sédatifs et les anticoagulants.

1. RAPPELS GÉNÉRAUX

1.1. PARTICULARITÉS PK DES PATIENTS DE RÉANIMATION

En réanimation, de nombreuses pathologies rencontrées peuvent influencer le comportement des médicaments et modifier leur effet. Les apports liquidiens, les pertes hémorragiques, l'hypoalbuminémie, l'altération des fonctions rénales ou hépatiques, l'existence d'un syndrome inflammatoire ou d'un état de choc

sont toutes des situations pouvant affecter la biodisponibilité, la distribution et le métabolisme des médicaments. La présence d'un syndrome inflammatoire généralisé, le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), avec ou sans dysfonction d'organe associée est quasi constante chez le sujet de réanimation, notamment à la phase aiguë. Ce syndrome s'accompagne d'une modification du débit cardiaque et d'une dysfonction d'un ou de plusieurs organes. Un syndrome de fuite capillaire est habituel dans ce contexte, avec création d'un troisième secteur tissulaire, également présent en cas de rétention hydro-sodée. Ainsi, chacune de ces modifications physiopathologiques influencent la PK des médicaments (tableau I).

Tableau I

Principaux facteurs perturbants la PK chez le patient de réanimation [2].

Vd : Volume de distribution, Cl : Clairance, Fu : Forme libre.

Vd augmenté	Cl diminuée	Cl augmentée	Variation du Vd et/ou de la Cl
Hypoalbuminémie (augmentation Fu)	Hypoperfusion rénale	Cl rénale augmentée	Circuit extracorporel (ECMO, EER)
Fuite capillaire	IRA		
Remplissage vasculaire	Dysfonction rénale/hépatique		
3ème secteur			

1.2. PARTICULARITÉS PK DES PATIENTS OBÈSES

L'obésité impacte les différents paramètres PK et particulièrement le volume de distribution (Vd) des médicaments. Le Vd de la plupart des agents médicamenteux dépend de sa lipophilie. Ainsi, chez les patients obèses l'augmentation de la masse adipeuse et de la masse maigre augmentent le Vd des molécules de manière générale. Ainsi, selon les posologies devront être adaptées selon le caractère lipophile ou hydrophile de la molécule. La posologie d'une molécule lipophile sera calculée théoriquement plutôt selon le poids total (TBW pour Total Body Weight), alors qu'une molécule hydrophile selon le poids idéal (IBW pour Ideal Body weight) ou ajusté (ABW pour Adjusted Body Weight), ce dernier prenant en compte l'augmentation de la masse maigre des patients obèses [3] (tableau II). Le calcul posologique d'une molécule hydrophile en se basant sur le TBW surestimerait la dose de charge en fonction du poids.

Outre le Vd et la lipophilie, la clairance (Cl) est également un paramètre indispensable à intégrer dans le raisonnement d'adaptation posologique et la détermination de la posologie d'entretien chez le patient obèse. La clairance totale est la somme des clairances d'organe (rénale et hépatique), qui sont généralement augmentées du fait de l'augmentation de la masse des organes. Ainsi, ces patients présentent fréquemment un débit de filtration glomérulaire (DFG) et une clairance rénale augmentée, pouvant participer aux concentrations subthérapeutiques des molécules hydrophiles notamment. *A contrario*, les patients porteurs de glomérulopathies associées à leurs comorbidités, telles que les néphropathies diabétiques ou hypertensives, auront une réduction de leur clairance rénale et là encore des adaptations posologiques devront être

envisagées. Il est à noter que les différentes estimations de la CI rénale sont influencées par le poids, et que le calcul de posologie est généralement basé sur la formule de Cockroft-Gault utilisant le poids idéal théorique (IBW pour Ideal Body Weight). Cependant, une étude, ayant comparé l'IBW, le TBW, l'ABW_{0,3} et l'ABW_{0,4} pour le calcul de la CI rénale chez 2065 patients obèses, a montré que l'estimation la plus précise était celle calculée avec l'ABW_{0,4} [4]. Ainsi, le poids ajusté avec le facteur 0,4 est probablement à préférer chez le patient obèse en cas d'estimation de la clairance par la formule de Cockroft-Gault. Enfin, la méthode de référence reste le calcul du DFG par la mesure de la CI de créatinine sur 24 h, notamment chez les patients de réanimation chez qui l'estimation par les différentes formules existantes montre une précision très relative, y compris chez les patients non obèses.

Tableau II

Calcul de l'Indice de masse corporelle (BMI : Body Mass Index), du poids idéal (IBW)= reflet de la masse maigre (LBW : Lean Body Weight), et du poids ajusté (ABW : Adjusted Body Weight), utiles pour le calcul des posologies. TBW = Total Body Weight.

Paramètre calculé	Formule
BMI (kg/m ²)	$BMI = TBW / (taille \text{ en mètres})^2$
IBW (kg)	Homme : $IBW = 49,9 + 0,89 (taille \text{ en cm} - 152,4)$ Femme : $IBW = 45,4 + 0,89 (taille \text{ en cm} - 152,4)$
ABW (kg)	$ABW = IBW + \alpha(TBW - IBW)$ où α est le facteur d'ajustement

Ainsi, l'adjonction des particularités physiopathologiques des patients de réanimation ajoutées à celle des patients obèses sont à prendre en compte pour l'adaptation posologique des différentes thérapeutiques couramment utilisée comme l'antibiothérapie, la sédation et l'anticoagulation. Ainsi, des propositions de réflexion pour permettre l'optimisation de ces thérapeutiques vont être développées ci-après.

2. ANTIBIOTIQUES

Dans la littérature, l'obésité est un facteur de risque d'infections communautaires et nosocomiales, particulièrement en réanimation où ils sont à haut risque d'infection. Ainsi l'antibiothérapie est très fréquente chez ces patients, pourtant la PK des molécules les plus couramment utilisées est largement influencée, notamment pour les B-Lactamines et les aminosides. En effet, le caractère hydrophile de ces antibiotiques et l'adjonction du 3^{ème} secteur, fréquent chez le patient de réanimation, aggrave cette majoration du Vd, diminuant d'autant plus les concentrations observées et le risque d'échec thérapeutique [5]. De plus, les concentrations tissulaires adipeuses peuvent être très en deçà des

concentrations souhaitées, les tissus adipeux ne bénéficiant que de 5 % du débit cardiaque contre plus de 73 % pour les tissus maigres. Élément à considérer en cas d'infections telles que les cellulites ou fasciites nécrosantes. Concernant la liaison protéique, elle est influencée par l'augmentation des concentrations plasmatiques en acides gras libres avec une action variable selon les molécules. Une diminution de la liaison protéique a été décrite pour le céfamandole, la dicloxacilline et le sulfaméthoxazole, et plutôt une augmentation pour les benzylpénicillines, céfalotine et céfoxitine. Cependant, les conséquences sur l'adaptation posologique en pratique clinique demeurent incertaines et rend ainsi difficile la prédiction des concentrations obtenues chez ces patients [5].

Quelques études se sont intéressées à la PK des B-lactamines chez les sujets obèses, notamment de la pipéracilline-tazobactam et du méropénème [6, 7]. Dans ces différentes études aux faibles effectifs, malgré une tendance proche de la significativité, les Vd et Cl n'étaient pas statistiquement différentes et les indices de PK/PD testés pour les deux molécules étaient suffisantes pour des pathogènes sensibles. Cependant, des sous-groupes se distinguaient pour chacune des deux molécules. Pour le méropénème, des concentrations plasmatiques significativement inférieures étaient observées chez les patients sans épuration extra-rénale, possiblement en rapport avec une augmentation de la Cl rénale. Pour la pipéracilline-tazobactam, chez des patients obèses non hospitalisés en réanimation, les Vd et Cl étaient significativement plus élevés que chez les non-obèses, alors que la significativité n'était pas atteinte chez des patients obèses de réanimation, incitant à une augmentation des posologies.

Deux autres molécules à l'index thérapeutique étroit, compte tenu de leur néphrotoxicité, ont été étudiées, la vancomycine et la colistine. Là encore peu d'études. Pour la vancomycine, l'augmentation du TBW est corrélée avec une augmentation du Vd et de la Cl, alors que pour la colistine les quelques études ont des résultats contradictoires ne permettant pas d'établir une règle claire de prescription(5).

Ainsi, ces quelques exemples soulignent la difficulté de prédire la PK-PD des antibiotiques chez ces patients et l'intérêt de l'adaptation posologique individualisée en utilisant les valeurs dérivées du poids adapté selon les molécules pour calculer la dose de charge et d'entretien (tableau III) [5]. Un suivi thérapeutique pharmacologique paraît indispensable chez ces patients que ce soit pour les B-Lactamines ou les antibiotiques à spectre étroit comme les glycopeptides, aminosides ou la colistine.

Tableau III

Propriétés physico-chimiques, paramètres PK/PD et caractéristiques PK des antibiotiques chez les patients non-obèses et obèses [7].

3. ANTICOAGULANTS

Seules l'HNF et les HBPM seront détaillées dans ce document, étant les anticoagulants les plus couramment utilisées en réanimation.

L'héparine non fractionnée (HNF), molécule hydrophile, appartient à la famille des polysaccharides polyanioniques ou glycosaminoglycanes naturels produits par les cellules mastocytaires de la cavité péritonéale et des poumons. L'HNF est disponible sous forme de sels de sodium ou calcium. La masse moléculaire des molécules constituant l'HNF varie de 3 à 30 kDa et sa demi-vie est de 90 min par voie sous forme sous cutanée (SC) et 45-60 min par voie intra veineuse (IV). Sa biodisponibilité après injection SC est inférieure à 50 %. L'HNF se lie à de nombreuses protéines plasmatiques. L'HNF est catabolisée par une héparinase plasmatique et éliminée par le rein, en partie sous forme inactive. Aux doses thérapeutiques, l'effet anticoagulant de l'HNF n'est pas linéaire car il dépend de la dose.

Les HBPM sont obtenues par dépolymérisation chimique (digestion acide nutritive ou hydrolyse alcaline) ou digestion enzymatique (héparinase) des chaînes d'HNF issues des muqueuses porcines. Leur poids moléculaire se situe aux alentours de 5 kDa et elles sont hydrophiles. L'activité anticoagulante est exercée de façon indirecte en se liant à l'antithrombine et le mécanisme d'action anticoagulante dépend de leur masse moléculaire. Les chaînes de masse moléculaire < 5,4 kDa ont une activité essentiellement anti Xa tandis que les chaînes de masse moléculaire supérieure ont plus une activité anti IIa. Elles se lient peu ou pas aux protéines plasmatiques et leur élimination est essentiellement rénale. Leur biodisponibilité après administration sous cutanée est proche de 100%. Leur demi-vie est de l'ordre de 3 à 6 heures et leur PK est indépendante de la dose. Les HBPM activent moins les plaquettes et se lient peu au F4P, ce qui explique en partie l'incidence moindre de thrombopénie induite par l'héparine (TIH). Le métabolisme se fait selon un mécanisme saturable, impliquant des liaisons aux protéines plasmatiques ou aux cellules endothéliales, avec une élimination par le système réticuloendothélial puis, selon un mécanisme non saturable, par la clairance rénale. La CI plasmatique est biphasique, marquée dans un premier temps par une phase de fixation rapide et saturable sur les protéines plasmatiques, les cellules endothéliales, macrophagiques et hépatocytaires, et dans un second temps par une phase de décroissance plasmatique plus lente [8].

3.1. PK/PD COMPARÉE DES HBPM ET HNF

Comme pour les antibiotiques, l'obésité influence la PK des HBPM et de l'HNF. En effet, leur Vd est influencé par leur caractère hydrophile et théoriquement la dose devrait être adaptée au poids idéal théorique (IBW) plutôt qu'au poids réel (TBW) chez l'obèse. Il est à noter que très peu d'études existent en réanimation. De plus, une des limites dans l'analyse des données de ces études est l'absence d'un index thérapeutique validé pour les HBPM et l'HNF à doses prophylactiques, et la comparaison des molécules entre elles.

Pour les HBPM, une étude de Sanderink et al. [9] a comparé la PK de l'énoxaparine 1,5 mg/kg en SC chez des volontaires sains obèses *versus* non obèses. Par voie sous cutanée, chez les patients obèses comparativement aux patients non-obèses, le temps jusqu'au pic d'activité était significativement

augmenté d'une heure, et l'équilibre d'antiXa était atteint après la 3^{ème} injection et non la 2^{ème}. La demi-vie d'élimination observée pour l'activité antiXa n'était pas significativement différente entre les obèses et les non obèses. En analyse univariée, la CI de l'activité antiXa était mieux corrélée à la surface corporelle, le poids réel et le BMI mais pas à la masse maigre ou à l'IBW. Il n'y avait pas de différence significative sur les paramètres PD entre volontaires sains et obèses par voie SC.

Concernant la PD des HBPM, deux études sont à noter. La première, l'étude BAFLUX [10] est un essai contrôlé randomisé comparant l'activité antiXa après une dose fixe prophylactique d'HBPM sous cutanée (PARNAPARINE, 4250 UI/j) ou une dose intermédiaire (PARNAPARINE 6400 UI/j) chez des patients obèses en post opératoire de chirurgie bariatrique. Le BMI minimum des patients était de 36 kg/m² et 66 patients étaient inclus. Chez 98,3 % des patients du groupe 4250 UI/j, les taux d'antiXa étaient dans les normes prophylactiques (0,1-0,4 UI/mL). Des taux d'antiXa plus élevés étaient observés dans le groupe 6400 UI, avec plus de 60% d'antiXa hors zone prophylactique. Par ailleurs, dans cette étude, les résultats d'antiXa n'étaient pas corrélés au BMI. La seconde étude a comparé pendant cinq jours l'activité antiXa de l'énoxaparine 40mg par jour chez des patients sans insuffisance rénale, hospitalisés soit en réanimation, soit en secteur médical conventionnel. L'activité antiXa était systématiquement diminuée chez les malades de réanimation. Seulement 37,5 % des patients de réanimation avaient des activités antiXa > 0,3 UI/mL à H3 de l'administration d'énoxaparine comparé à 84,6% dans le groupe médical. Indépendamment du poids, l'activité antiXa était inversement corrélée au BMI. Par ailleurs, aucune corrélation n'a été retrouvée entre activité antiXa et utilisation d'amine vasopressive [11].

Pour les HNF, l'équipe de Shepherd [12] a développé un protocole d'HNF sous cutanée ajusté sur le poids et la taille pour la thromboprophylaxie chez les patients hospitalisés en post opératoire ou non. Sur 245 patients au BMI moyen de 28 kg/m² traités avec ce protocole HNF sous cutanée en deux injections par jour, l'analyse PK montrait des taux d'antiXa dans les normes prophylactiques (0,1-0,4 UI/mL). Ce protocole était extrapolé aux patients de chirurgie bariatrique en post opératoire de by-pass dans une cohorte de 700 patients ; en résultent des complications thromboemboliques minimes, avec 0,4 % d'embolies pulmonaires non graves, et l'absence de sur risque hémorragique, avec 1 % de complications hémorragiques majeures. Aucune donnée sur les taux d'antiXa n'étaient rapportées pour cette population. Il y aurait donc un intérêt probable de protocoles d'HNF basés sur le BMI et non seulement sur le poids, avec un monitoring de l'antiXa.

3.2. QUEL ANTICOAGULANT ET À QUELLE DOSE EN PRATIQUE ?

Pour les HBPM, l'essai MEDENOX a évalué l'efficacité et la tolérance de l'ENOXAPARINE en prévention de la MTVE comparée à un placebo chez les patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë [13]. Une minorité de patients étaient hospitalisés en soins intensifs et les obèses représentaient 20 % des 1102 patients inclus. Seule l'ENOXAPARINE 40mg/j réduisait signi-

ficativement le taux d'événements thromboemboliques comparés au placebo sans sur-risque hémorragique. Aucune analyse en sous-groupe de la population obèse n'était réalisée dans cette étude. Dans l'essai PREVENT, comparant DALTEPARINE et placebo en prévention de la MTEV chez des patients hospitalisés pour une affection médicale aiguë, l'analyse en sous-groupe chez 1118 patients obèses montre une diminution du risque thromboembolique non significative dans le groupe DALTEPARINE. Aucune étude n'est disponible évaluant spécifiquement plusieurs posologies d'HBPM en prévention chez le patient obèse de réanimation. L'ENOXAPARINE à dose de 40 mg/j étant la posologie la plus documentée, et associées aux données PK théoriques et postopératoires de chirurgie bariatrique, il semble licite de la préférer en pratique.

Concernant les HBPM à dose curative, aucune étude d'efficacité n'existe chez cette population de patients. Deux études ont évalué la réponse anticoagulante à des doses d'HBPM ajustées sur le TBW chez des patients obèses et non obèses. Les niveaux d'antiXa sont similaires dans les deux groupes, sans sur-risque hémorragique [14]. Des études de cohorte comparant ENOXAPARINE et DALTEPARINE appuient la nécessité d'ajuster les doses sur le TBW et l'American College of Chest Physicians recommande d'utiliser un protocole d'HBPM ajusté sur le TBW chez les patients obèses sans dose maximale.

Concernant l'HNF, deux études, ayant comparé l'efficacité de doses préventives classiques d'HNF par voie SC 5000 UI x 3/j à des doses élevées 7500 UI x 3/j, ne montrent pas de diminution du risque thrombotique pour la dose plus élevée ; par contre l'une d'elles retrouve un sur risque hémorragique significatif aux doses élevées [15]. Dans l'étude PROTECT, qui a comparé l'HNF à la DALTEPARINE chez plus de 3 600 patients de réanimation, aucune différence n'a été mise en évidence concernant les épisodes de TVP ou hémorragiques. Ainsi, il semblerait raisonnable de réserver les HNF en préventif en cas de contre-indication aux HBPM, que ce soit l'insuffisance rénale ou un risque hémorragique important nécessitant une antagonisation urgente, du fait de l'efficacité supérieure de la PROTAMINE sur les HNF par rapport aux HBPM. Mais aucune analyse en sous-groupes des patients obèses n'a été réalisée.

L'étude de Bauer [15] s'intéresse à la corrélation entre le BMI et le TCA sur une cohorte rétrospective de 1054 patients anticoagulés de manière curative pour des indications cardiovasculaires. Le protocole d'HNF était basé sur un nomogramme en fonction du TBW (bolus de 60 UI/kg puis 12 UI/kg/h). Dans cette étude, le BMI (50% de patients obèses) n'influçait pas l'obtention d'une efficacité thérapeutique, évaluée par TCA, et aucun sur-risque hémorragique n'était rapporté. Ces résultats sont concordant avec plusieurs autres études et font revoir les pratiques conduisant à diminuer les doses d'HNF calculées sur le TBW chez les patients obèses du fait de la crainte de taux élevés de TCA et de sur risque hémorragique. Les patients obèses étant plus à risque de récurrence de TVP, les recommandations de l'ACCP appuient un protocole d'héparinothérapie

basé sur le TBW pour les patients obèses et non sur une dose fixe, tout cela en monitorant le TCA ou l'antiXa, plus adapté en réanimation.

Il n'existe pas de recommandation spécifique concernant l'utilisation prophylactique ou curative des héparines chez le patient obèse en réanimation. Contrairement au raisonnement théorique qui privilégierait le calcul de dose en se basant sur l'IBW, les données obtenues dans les études réalisées chez les patients obèses préconisent plutôt d'adapter les doses d'HNF et d'HBPM sur TBW. Cette pratique étant basée sur peu d'études et pas toutes chez des patients de réanimation, un suivi rapproché de l'antiXa semble être une bonne pratique à appliquer chez le patient obèse en réanimation, tant pour les HBPM que pour l'HNF, que ce soit pour des doses prophylactiques ou curatives.

4. DROGUES SÉDATIVES

La sédation en réanimation se compose le plus souvent d'un hypnotique associé à un morphinique en perfusion continue. Les curares n'étant pas des drogues sédatives, ils ne sont pas développés dans ce texte. Les données pharmacocinétiques des molécules étudiées sont résumées dans le tableau III. Que ce soit les morphiniques ou les hypnotiques, ces molécules sont caractérisées par leur forte liposolubilité, caractérisant leur affinité pour le compartiment central.

Tableau III

Propriétés pharmacocinétiques et adaptation posologique proposée des drogues sédatives utilisées en réanimation.

$$PK_{mass} = 52 / [1 + (196.4 \cdot e^{-0.025 \cdot TBW} - 53.66) / 100].$$

Molécules	Vd (L/kg)	Clairance (ml/min/kg)	Demie vie (heure)	Outil de calcul de poids suggéré
Fentanyl	4	12,7	3,7	Masse pharmacocinétique ¹
Sufentanil	1,8	12,7	2,7	IBW
Remifentanil	0,34	40	0,59	IBW
Midazolam	1-1,15	6-8	1-4	Dose de charge : TBW Dose d'entretien : IBW
Propofol	4	55	1-2	ABW
Kétamine	3,5	10	2-3	IBW
Dexmedetomidine	1,2 - 2,2	7,6 - 12,2	1,9 - 2,5	IBW

4.1. MORPHINIQUES

Les morphinomimétiques sont très liposolubles, ainsi leur délai d'action et leur élimination en dépend. L'index de diffusion reflétant le délai d'action dépend de la liposolubilité, de la fraction diffusible (dépendant lui-même du PK_A et de la fixation protéique) et du volume du compartiment central, ainsi l'obésité théoriquement modifie très peu ce paramètre. Par contre, concernant l'élimination, elle est d'autant plus lente que la molécule est liposoluble, que son Vd à l'état d'équilibre est élevé et que sa redistribution musculaire est élevée,

ce qui confère au Fentanyl particulièrement une demi-vie d'élimination la plus longue malgré une CI plasmatique relativement élevée (tableau III).

Concernant le Fentanyl, les administrations itératives ou la perfusion continue favorisent l'accumulation dans l'organisme et il est admis qu'à faible dose, le Fentanyl a une courte durée d'action mais il devient un morphinique de très longue durée d'action à forte dose ou en cas d'utilisation prolongée. Chez le patient obèse, plusieurs études ont montré que les modèles PK non ajustés au poids surestiment la concentration de Fentanyl chez l'obèse, avec un risque de surdosage. En effet, une étude de PK/PD [16], en postopératoire de chirurgie abdominale programmée chez l'obèse, a rapporté une CI à 10,48 mL/kg/min chez les patients non obèses versus 8,76 mL/kg/min chez le patient obèse. De plus, ils ont montré que la dose moyenne de Fentanyl nécessaire à l'analgésie optimale ne suit pas une relation linéaire avec l'augmentation du poids. Pour le calcul de dose de Fentanyl chez l'obèse les auteurs ont alors proposé d'utiliser une valeur intermédiaire entre le TBW et l'IBW qu'ils ont appelé « masse pharmacocinétique » (tableau III).

Ces données concernent l'utilisation du Fentanyl au bloc opératoire ou en post opératoire immédiat, mais les données de PK concernant son utilisation chez l'obèse en réanimation sont pauvres.

Concernant le Sufentanil, les données PK en réanimation sont inexistantes. Là encore, les données obtenues au bloc opératoire orientent notre réflexion. Une étude prospective [17] a comparé la PK du Sufentanil de 8 patients obèses à celle de 8 témoins opérés en neurochirurgie, et rapporte après un bolus IV unique une augmentation significative du Vd chez les patients obèses (9098 ± 2793 mL/kg versus 5073 ± 1673 mL/kg) et de la demi-vie d'élimination (208 ± 82 min versus 135 ± 42 min) alors que la CI était inchangée. Dans cette étude, le Vd était corrélé de façon linéaire au degré d'obésité exprimé en pourcentage de l'IBW, confirmant la forte liposolubilité du Sufentanil.

Toujours au bloc opératoire, l'utilisation d'un modèle de Sufentanil à objectif de concentration, décrit chez le sujet non obèse, a montré sa fiabilité PK chez l'obèse, mais le modèle surestimait les concentrations plasmatiques de Sufentanil chez les patients obèses morbides [18].

Pour le Fentanyl et le Sufentanil, les données de la littérature chez l'obèse en réanimation étant quasi inexistantes, seules les données relatives à cette population obtenues au bloc opératoire peuvent nous aider. Ainsi, il paraît pertinent d'adapter les posologies en fonction du terrain et des besoins analgésiques du patient, mais le risque de dépression respiratoire et d'accumulation majoré chez l'obèse doit nous inciter à rechercher la dose minimale nécessaire. Concernant le Sufentanil, en cas d'IMC supérieur à 40, une adaptation posologique plutôt en fonction de l'IBW semble préférable. Cependant, seules des études de PK/PD chez l'obèse en réanimation pourraient nous aider à proposer des règles adaptées pour une sédation prolongée en réanimation.

Enfin, les données PK du Rémifentanil sont intéressantes chez le sujet obèse par son absence d'accumulation dans les tissus. Son Vd est peu important et ne semble pas augmenter avec le poids du patient. Une étude a montré que ses

paramètres PK sont liés à l'IBW du patient. De plus, sa Cl ainsi que son Vd (non ajusté au poids) est comparable chez les patients obèses et non obèses (Cl à 3 versus 2,7 L/min et Vd 7,5 L versus 6,8) [19]. Ainsi, sa durée d'action très brève permet une évaluation neurologique rapide à son arrêt et permet des pauses quotidiennes permettant des passages en ventilation spontanée des patients sous ventilation mécanique.

Une étude prospective [20] a comparé une sédation par Midazolam/Fentanyl par rapport à Rémifentanil/Propofol en soins intensif post opératoire de chirurgie cardiaque. Il a été montré une réduction significative la durée d'hospitalisation (46,1 versus 62,4 heures), le temps passé en ventilation mécanique (20,7 versus 24,2 heures) et le temps passé entre l'extubation et la sortie des soins intensifs (25,4 versus 38,2 heures).

Le Remifentanil possède toutefois des inconvénients dont il convient de prévenir pour son utilisation en réanimation. Premièrement, il peut entraîner une instabilité cardiovasculaire (hypotension et bradycardie). De plus il existe une hyperalgésie et un risque de syndrome de sevrage à l'arrêt de la perfusion, nécessitant une analgésie de relais avant une diminution de posologie. Enfin il existe un risque d'apnée et/ou de rigidité thoracique à forte dose, pouvant rendre la ventilation difficile. Selon la base de données publique des médicaments, le Remifentanil peut être utilisé maximum trois jours et il n'est pas recommandé en mode « AIVOC » en soins intensifs et réanimation.

4.2. HYPNOTIQUES

Il est difficile d'établir une pharmacocinétique comparée des hypnotiques devant leurs propriétés physicochimiques très variées. On note cependant qu'ils sont pour la majorité lipophiles tel que le Midazolam, la Kétamine et le Propofol. Néanmoins, le Propofol, au Vd élevé et augmentant avec le poids ne voit pas sa demi-vie prolongée compte tenu d'une augmentation de la Cl d'élimination chez l'obèse.

4.3. MIDAZOLAM

Le Midazolam est une benzodiazépine largement utilisé en réanimation pour la sédation en raison de sa demi-vie plus courte que les autres benzodiazépines.

Une étude ancienne chez des volontaires sains a comparé la PK du Midazolam chez 20 sujets obèses et 20 sujets non obèses après une dose unique intra veineuse de 5 mg. Cette étude montrait une augmentation significative du Vd chez les obèses (114 L dans le groupe contrôle contre 311 L dans le groupe obèse avec un $p < 0,01$) y compris lorsqu'il était indexé au poids (1,74 L/kg dans le groupe contrôle contre 2,66 L/kg chez l'obèse), sans modification de la Cl [21]. Ainsi la demi vie d'élimination était significativement plus élevée chez les obèses (2,73 h dans le groupe contrôle contre 8,40h dans le groupe obèse avec un $p < 0,01$). Une des hypothèses pourrait être en lien avec son métabolisme, puisque le Midazolam est essentiellement métabolisé par voie hépatique *via* le cytochrome P450 (CYP3A4) et sur un plan expérimental, il a été montré que chez les souris obèses, l'expression de ce dernier est significativement diminuée.

Une seconde étude, cette fois en chirurgie bariatrique (By pass gastrique par laparoscopie ou sleeve) a comparé la PK du Midazolam des patients obèses à celle de volontaires sains après administration orale puis intra veineuse [22]. Aucune influence de l'obésité sur la CI n'était rapportée. Par contre, le Vd augmentait considérablement avec le poids corporel ce qui nécessite une adaptation de la posologie du Midazolam par voie intraveineuse chez les patients atteints d'obésité morbide.

Cette étude PK est en accord avec les études précédentes. La littérature concernant la PK du Midazolam chez les patients en réanimation est pauvre mais montre une augmentation de la demie vie par rapport aux autres populations. D'après les données suggérées par les études chez les obèses au bloc opératoire, il paraît pertinent d'adapter la dose de charge sur le TBW du patient tandis que la dose de maintien devrait être ajustée sur l'IBW du patient afin d'éviter une accumulation trop importante.

4.4. PROPOFOL

Le Propofol est un agent très liposoluble ce qui favorise sa fixation au niveau du système nerveux central où il exerce une action non spécifique sur les membranes lipidiques. En comparaison avec le Midazolam, c'est un agent hypnotique intéressant par son action rapide et une durée d'action courte et prévisible notamment chez les patients obèses.

Bien qu'aucune étude ne soit publiée concernant la PK du Propofol en réanimation, il est possible de trouver des données en s'appuyant sur des études réalisées au bloc opératoire chez les patients obèses.

La plupart des études ont montré que le dosage du Propofol devait se calculer sur le TBW du patient, sans risque d'accumulation. En effet, Servin et al ayant comparé la PK du Propofol chez 8 patients obèses et 10 patients non obèses, montraient que le Vd et la CI étaient significativement corrélés au TBW [23]. De plus, il a été montré que le Vd et la CI augmentaient de manière simultanée chez les obèses ce qui entraînait une demi-vie d'élimination similaire entre les obèses et les non obèses, sans signe d'accumulation du Propofol.

Cependant, une étude plus récente remet en cause ces hypothèses. Cortinez et al. ont étudié 5 modèles PK (AIVOC) du Propofol chez 20 patients obèses pour une chirurgie bariatrique par laparoscopie en évaluant la réponse au BIS [24]. L'utilisation de l'ABW avec les modèles de Schnider et de Marsh a permis de réduire les erreurs de prévision PK chez les obèses et apparaîtrait donc comme un meilleur modèle. En effet, avec ce modèle, le profil PK/PD du Propofol chez les patients obèses était similaire à celui décrits chez les patients non obèses.

Une attention particulière doit être portée chez les patients de réanimation, sur les effets négatifs hémodynamiques du Propofol, mais aussi sur les risques de la perfusion continue à hautes doses.

4.5. KÉTAMINE

Parmi les drogues sédatives utilisées en réanimation, la Kétamine permet de maintenir une stabilité hémodynamique, elle a une action épargneur de

morphinique et est faiblement dépresseur respiratoire. Ainsi, la kétamine permet d'obtenir une sédo-analgésie rapide, fiable et sûre chez les patients obèses.

A notre connaissance, il n'y a pas d'étude PK sur la Kétamine chez les obèses.

Une étude PD [25] étudiait l'impact de la kétamine en perfusion continue adjuvante sur les doses concomitantes d'analgésiques et de sédatifs chez les patients en réanimation. Dans cette étude observationnelle prospective, les patients recevaient une perfusion continue de Kétamine avec au moins un autre agent sédatif ou analgésique en continu, et le pourcentage de changement des doses concomitantes d'analgésiques et de sédatifs pendant les 24 heures après le début de la perfusion de Kétamine était étudié. Une réduction relative de 20 % de perfusion analgésique-sédative 24 heures après le début du traitement par la Kétamine était observée, et en analyse multivariée un BMI bas permettrait une meilleure réponse à la Kétamine, c'est-à-dire une réduction relative de plus de 50 % de doses des autres analgésiques ou sédatifs en 24h.

L'utilisation de la Kétamine chez les patients obèses en réanimation est peu documentée, la Kétamine étant un agent très liposoluble, le Vd pourrait donc théoriquement être augmenté chez le patient obèse avec un risque d'accumulation. Seule une étude PK chez l'obèse nous permettrait de connaître le poids à utiliser pour adapter la posologie.

4.6. DEXMEDETOMIDINE

Il y a peu de données sur l'utilisation de la Dexmedetomidine dans la sédation des patients obèses en réanimation. Les études PK concernent son utilisation au bloc opératoire.

Une étude en chirurgie programmée par voie laparoscopique a comparé la PK chez 20 patients obèses et 20 patients non obèses. Les doses de Dexmedetomidine étaient déterminées à partir du poids réel [26]. Comparativement aux patients non obèses, les concentrations plasmatiques étaient significativement plus élevées chez les patients obèses, résultants de l'absence d'influence de la masse grasse sur le Vd de la Dexmedetomidine et l'altération de la Cl de la Dexmedetomidine associée à la masse grasse. Ainsi, selon cette étude, les doses de Dexmedetomidine devraient être calculées à partir du IBW.

Une autre étude chez l'obèse au bloc opératoire rapportait des différences significatives des paramètres PK/PD entre les patients obèses et les non obèses, toujours pour des doses de Dexmedetomidine calculées sur le TBW du patient [27]. La Cmax et la demi vie d'élimination étaient plus élevées alors que la Cl ajustée au poids était plus faible chez les patients obèses. Par ailleurs, la sédation était plus profonde chez le patient obèse. La diminution de la Cl pourrait être expliquée par des probables altérations hépatiques chez les patients obèses telles que la stéatose hépatique non alcoolique. Là encore, cette étude est en faveur de l'utilisation de l'IBW pour le calcul de dose.

Récemment, une étude de PK de la Dexmedetomidine a confirmé les conclusions de ces deux études puisqu'en utilisant cette fois l'IBW pour le calcul de dose, aucune différence dans les paramètres PK n'était retrouvée [28].

Bien que la littérature s'intéresse essentiellement à l'utilisation de la Dexmedetomidine dans le cadre de l'anesthésie, ces différentes données nous incitent à utiliser la Dexmedetomidine chez le patient obèse en réanimation, en utilisant l'IBW. En effet, ses effets secondaires notamment hémodynamiques nous impose d'éviter tout surdosage et d'adapter impérativement la posologie chez ces patients.

Pour conclure, en cas de courte durée de séjour prévisible, les données PK disponibles favorisent l'utilisation d'une sédation par Propofol/Remifentanyl chez les patients obèses afin d'éviter tout risque d'accumulation qui, par un retard de réveil, augmenterait la morbidité de cette population de patients. En cas de séjour prolongé ou de sédation profonde nécessaire pour la pathologie d'admission, une sédation par Midazolam/Sufentanyl est à privilégier. Compte tenu de ses propriétés PK, le Fentanyl est un morphinomimétique à éviter.

La littérature sur la sédation des patients obèses en réanimation est assez pauvre, des études PK/PD seraient intéressantes afin de conclure sur l'utilisation pratique de ces drogues sédatives chez ces patients.

CONCLUSION

Il existe peu d'études spécifiques à l'obèse en réanimation. De ce fait, il semble nécessaire de réaliser un monitoring biologique pour les antibiotiques et les anticoagulants. Quant à la sédation, le choix de la molécule devrait dépendre de la durée prévisible de sédation, du terrain et de la pathologie du patient. Dans tous les cas, une adaptation posologique selon le type de poids théorique, basé sur la PK à disposition, devra être envisagée pour ces différentes molécules. En termes de sédation, il semble licite de viser les posologies efficaces les plus faibles possibles.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] al. The impact of obesity on outcomes after critical illness: a meta-analysis. *Intensive Care Medicine* 2009;35(7):1152–70.
- [2] Wong G, Sime FB, Lipman J, Roberts JA. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infectious Diseases* [Internet] 2014 [cited 2019 May 13];14(1). Available from: <http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-288>
- [3] Meng L, Mui E, Holubar MK, Deresinski SC. Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2017;37(11):1415–31.
- [4] Demirovic JA, Pai AB, Pai MP. Estimation of creatinine clearance in morbidly obese patients. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2009;66(7):642–8.
- [5] Alobaid AS, Hites M, Lipman J, Taccone FS, Roberts JA. Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: A structured review. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2016;47(4):259–68.
- [6] Alobaid AS, Brinkmann A, Frey OR, et al. What is the effect of obesity on piperacillin and meropenem trough concentrations in critically ill patients? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016;71(3):696–702.

- [7] Hites M, Taccone FS, Wolff F, et al. Case-Control Study of Drug Monitoring of β -Lactams in Obese Critically Ill Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2013;57(2):708–15.
- [8] Elalamy I. Héparines : structure, propriétés pharmacologiques et activités. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-022-D-10, 2010.
- [9] Sanderink G-J, Le Liboux A, Jariwala N, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2002;72(3):308–18.
- [10] Imberti D, Legnani C, Baldini E, et al. Pharmacodynamics of low molecular weight heparin in patients undergoing bariatric surgery: A prospective, randomised study comparing two doses of parnaparin (BAFLUX STUDY). *Thrombosis Research* 2009;124(6):667–71.
- [11] Priglinger U, Delle Karth G, Geppert A, et al. Prophylactic anticoagulation with enoxaparin: Is the subcutaneous route appropriate in the critically ill: *Critical Care Medicine* 2003;31(5):1405–09.
- [12] Shepherd MF, Rosborough TK, Schwartz ML. Heparin Thromboprophylaxis in Gastric Bypass Surgery. *Obesity Surgery* 2003;13(2):249–53.
- [13] Planquette B, Ferre A, Mourin G, Meyer G, Sanchez O. Prévention de la thrombose veineuse chez les patients obèses en réanimation. *Réanimation* 2015;24(1):46–55.
- [14] Joy M, Tharp E, Hartman H, et al. Safety and Efficacy of High-Dose Unfractionated Heparin for Prevention of Venous Thromboembolism in Overweight and Obese Patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2016;36(7):740–48.
- [15] Bauer SR, Ou NN, Dreesman BJ, et al. Effect of Body Mass Index on Bleeding Frequency and Activated Partial Thromboplastin Time in Weight-Based Dosing of Unfractionated Heparin: A Retrospective Cohort Study. *Mayo Clinic Proceedings* 2009;84(12):1073–78.
- [16] Shibusaki K, Inchiosa MA, Sawada K, Bairamian M. Accuracy of pharmacokinetic models for predicting plasma fentanyl concentrations in lean and obese surgical patients: derivation of dosing weight (“pharmacokinetic mass”). *Anesthesiology* 2004;101(3):603–13.
- [17] Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, Young WL, Myers KJ. Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 1991;73(6):790–3.
- [18] Slepchenko G, Simon N, Goubaux B, Levrone J-C, Le Moing J-P, Raucoules-Aimé M. Performance of target-controlled sufentanil infusion in obese patients. *Anesthesiology* 2003;98(1):65–73.
- [19] Egan TD, Huizinga B, Gupta SK, et al. Remifentanyl pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* 1998;89(3):562–73.
- [20] Muellejans B, Matthey T, Scholpp J, Schill M. Sedation in the intensive care unit with remifentanyl/propofol versus midazolam/fentanyl: a randomised, open-label, pharmacoeconomic trial. *Critical Care* 2006;10(3):R91.
- [21] Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984;61:27 – 35
- [22] Brill MJE, van Rongen A, Houwink API, et al. Midazolam Pharmacokinetics in Morbidly Obese Patients Following Semi-Simultaneous Oral and Intravenous Administration: A Comparison with Healthy Volunteers. *Clinical Pharmacokinetics* 2014;53(10):931–41.
- [23] Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993;78(4):657–65.
- [24] Cortínez LI, De la Fuente N, Eleveld DJ, et al. Performance of Propofol Target-Controlled Infusion Models in the Obese: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis. *Anesthesia & Analgesia* 2014;119(2):302–10.

- [25] Garber PM, Droege CA, Carter KE, Harger NJ, Mueller EW. Continuous Infusion Ketamine for Adjunctive Analgesedation in Mechanically Ventilated, Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 2019;39(3):288–96.
- [26] Cortínez LI, Anderson BJ, Holford NHG, et al. Dexmedetomidine pharmacokinetics in the obese. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2015;71(12):1501–8.
- [27] Xu B, Zhou D, Ren L, Shulman S, Zhang X, Xiong M. Pharmacokinetic and pharmacodynamics of intravenous dexmedetomidine in morbidly obese patients undergoing laparoscopic surgery. *Journal of Anesthesia* 2017;31(6):813–20.
- [28] Rolle A, Paredes S, Cortínez LI, et al. Dexmedetomidine metabolic clearance is not affected by fat mass in obese patients. *British Journal of Anaesthesia* 2018;120(5):969–77.