

Université de Montréal

Cinétique et liaison protéique du propofol après une perfusion de courte durée :
comparaison entre patients avec brûlures et patients sans brûlures.

par

Richard Choquette

Département de pharmacologie

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en pharmacologie

Septembre 1997

Copyright Richard Choquette, 1997



W
4
U58
1998
V.099



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Cinétique et liaison protéique du propofol après une perfusion de courte durée:
comparaison entre patients avec brûlures et patients sans brûlures.

Présenté par :

Richard Choquette

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président-rapporteur	Robert Élie
Directeur de recherche	Pierre Larochelle
Codirecteur	Patrick du Souich
Membre du jury	Gilles Caillé

mémoire accepté le :

24.08.1998

SOMMAIRE

Objectif

L'utilisation pertinente du propofol chez les patients avec brûlures implique une connaissance exacte de sa cinétique. L'amélioration de la précision des paramètres décrivant la cinétique d'un médicament passe par l'utilisation, dans le modèle d'analyse, de nombreuses covariables mais aussi par l'utilisation de plusieurs méthodes d'analyse pharmacocinétique.

Nous avons voulu, dans cette étude, introduire des covariables individuelles, telles le sexe, l'âge, le poids, la grandeur, la surface corporelle, la masse maigre, l'indice de masse corporelle et le pourcentage de la surface corporelle brûlée, dans le modèle cinétique afin d'en améliorer la précision. Nous souhaitions aussi analyser la performance de trois méthodes d'analyse cinétique : la méthode dite classique (*standard two stages*), la méthode de variabilité simple VS (*naive pool*) et la méthode de variabilité mixte VM (*Mixed Effects Modeling*, NONMEM).

Méthodes

Nous avons étudié 14 patients rassemblés en deux groupes : sept patients avec des brûlures, sept patients sans brûlures. Dans le premier groupe, l'âge des patients avec brûlures variait de 21 à 63 ans et, dans le deuxième groupe, de 42 à 62 ans. Les patients avec brûlures avaient au minimum 15 % (moyenne : 24.5 %) de leur surface corporelle touchée par les brûlures. Le groupe des patients sans brûlures était constitué de patients devant subir une coloscopie. Les patients des deux groupes ont reçu un bolus et une perfusion ajustée en fonction de la réponse clinique. On amorçait la sédation au propofol avec un bolus de $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ suivi d'une perfusion à $75 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Deux cent vingt-quatre (224) prélèvements plasmatiques veineux au total ont été analysés. Trois méthodes d'analyse de régression non linéaire ont été comparées : la méthode dite classique (Classique), celle de variabilité mixte (VM) et celle de variabilité simple (VS). Avec ces deux dernières méthodes, on a pu examiner l'influence des covariables suivantes : âge, sexe, poids, grandeur, surface corporelle, masse maigre, brûlures vs non-brûlures et enfin, l'indice de masse corporelle. Les différents modèles cinétiques ont été comparés en opposant les mesures de précision et de biais obtenues pour chaque modèle étudié.

Résultats

La cinétique du propofol, dans les deux groupes, est mieux définie par un modèle à trois compartiments. Il y a peu de différence intragroupe dans les paramètres (Avec brûlures (GB) ou Sans Brûlures (SB)) en comparant les différentes méthodes d'analyse. Cependant, il existe une nette différence intergroupe (GB) vs (SB) en utilisant les modélisations à variabilité mixte (VM) et à variabilité simple (VS), $p < 0.0001$. Les paramètres GB vs SB obtenus par méthode VM étaient : V_c (volume central) 40 L vs 18.6 L, V_{d_2} (volume de distribution périphérique, distribution rapide) 155.4 vs 76.6 L, V_{d_3} (volume de distribution périphérique, distribution lente) 1330 L, Cl (clairance métabolique) 3.16 vs 1.08 L · min⁻¹, Cl_{d_R} (flux de distribution (rapide) vers V_{d_2}) 3.03 vs 1.95 L · min⁻¹, Cl_{d_L} (flux de distribution (lente) vers V_{d_3}) 1.52 L · min⁻¹. Les paramètres GB vs SB obtenus par la méthode VS étaient: V_c 47.3 vs 35.6 L, V_{d_2} 231.35 L vs 132.47 L, V_{d_3} 2810 L, Cl 2.36 vs 0.83 L · min⁻¹, Cl_{d_R} 3.58 vs 2. L · min⁻¹, Cl_{d_L} 1.57 L · min⁻¹. Tant pour la méthode VM que pour la méthode VS, l'inclusion des covariables brûlure vs non brûlure sur les paramètres V_c , V_{d_2} et Cl , de la covariable poids sur le paramètre V_{d_2} et de la covariable masse maigre sur le paramètre Cl_{d_R} s'est révélée très significative, $p < 0.005$.

Conclusion

Tel que démontré dans les données précédentes, l'analyse pharmacocinétique du propofol chez les patients étudiés a indiqué qu'il y avait une nette différence entre le groupe de patients avec des brûlures vs le groupe de patients sans brûlures. L'inclusion d'autres covariables dans les différents modèles n'apporte que peu d'amélioration à l'ajustement du modèle cinétique aux données observées. Ces résultats laissent croire qu'à sédation égale il faudra probablement administrer davantage de propofol aux patients victimes de brûlures qu'aux patients non atteints de brûlures.

Mots clés : propofol ; NONMEM ; pharmacocinétique du propofol ; *generalized additive models* ; liaison protéique.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	iii
Objectif.....	iii
Méthodes	iii
Résultats	iv
Conclusion.....	iv
TABLE DES MATIÈRES.....	v
LISTE DES TABLEAUX	vii
LISTE DES FIGURES	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	ix
INTRODUCTION.....	1
Propofol	4
Historique	5
Propriétés physico-chimiques	5
Effets cliniques	6
Pharmacocinétique.....	6
Profil de l'éveil	8
Demi-temps de chute : <i>Context-Sensitive Half Time</i>	8
Avantages du propofol.....	9
Désavantages du propofol.....	10
Hypothèses et objectifs	10
MATÉRIEL ET MÉTHODES	11
Terrain	11
Devis de recherche.....	14
Échantillons, analyses.....	16
Analyses pharmacocinétiques.....	17

Analyse non compartimentale	17
Analyse compartimentale	18
Influence des covariables : <i>Generalized Additive Models, GAM</i>	18
Modélisations.....	22
Analyse classique : <i>Standard Two Stages</i>	23
Modélisation à variabilité simple : <i>Naive Pool</i>	23
Modélisation à variabilité mixte (<i>Mixed Effects</i>).....	24
Autres techniques de modélisations.....	25
RÉSULTATS	26
Niveaux plasmatiques mesurés.....	26
Analyse non compartimentale	28
Analyse compartimentale	30
Liaison protéique	40
Simulations et comparaison historique	42
DISCUSSION ET CONCLUSION	48
APPENDICES	54
Appendice 1 : Perfusion complexe et NONMEM.	54
Appendice 2 : Échelle de sédation de Ramsay.	56
RÉFÉRENCES	57
REMERCIEMENTS	62

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Cinétiques du Propofol publiées dans la littérature.</i>	7
<i>Tableau 2 : Données démographiques.</i>	12
<i>Tableau 3 : Poids des Patients.</i>	12
<i>Tableau 4 : Fonction ciblée, groupe «total».</i>	33
<i>Tableau 5 : Fonction ciblée, groupe sans brûlures.</i>	33
<i>Tableau 6 : Fonction ciblée, groupe avec brûlures.</i>	33
<i>Tableau 7 : Paramètres cinétiques estimés et calculés du modèle optimal et final.</i>	36
<i>Tableau 8 : Performances : Tackley et étude actuelle vs les deux groupes de patients</i>	44

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Molécule du Propofol.</i>	5
<i>Figure 2 : Métabolisme du Propofol.</i>	6
<i>Figure 3 : Durée des perfusions</i>	13
<i>Figure 4 : Comparaison des niveaux plasmatiques mesurés pour les deux groupes.</i>	27
<i>Figure 5 : MRT calculé pour les deux groupes</i>	29
<i>Figure 6 : Ajustement du modèle final aux données observées, selon modélisation.</i>	39
<i>Figure 7 : Liaison protéique du propofol.</i>	41
<i>Figure 8 : Modélisation Tackley et étude actuelle chez un patient avec des brûlures.</i>	46
<i>Figure 9 : Modélisation Tackley et étude actuelle chez un patient sans brûlures.</i>	46

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AIC** : critère de Akaike.
- **APE** : erreur de performance, absolue, *absolute performance error*
- **Cl** : clairance métabolique ou centrale, exprimée en Litres par minutes.
- **Cl_{dL}** : flux de distribution (lente) vers **Vd₃**, exprimée en Litres par minutes.
La distribution périphérique et la redistribution peuvent s'exprimer : $Vc \times k_{13} = Vd_3 \times k_{31}$
Parfois énoncée comme une clairance (répartition vers la périphérie).
- **Cl_{dR}** : flux de distribution (rapide) vers **Vd₂**, exprimée en Litres par minutes.
La distribution périphérique et la redistribution peuvent s'exprimer : $Vc \times k_{12} = Vd_2 \times k_{21}$
Parfois énoncée comme une clairance (répartition vers la périphérie).
- **CV %** : coefficient de variation, exprimé en pourcentage.
- **GAM** : *Generalized additive models*, modèle général additif.
- **GB** : groupe d'étude, patients avec brûlures, « Grands Brûlés ».
- **HPLC** : chromatographie liquide haute performance.
- **L** : Litres, s'applique au volume central **Vc** et aux volumes de distribution périphériques **Vd₂** et **Vd₃**.
- **MRT** : *mean residence time*, séjour moyen d'une molécule dans le plasma.
- **NCOMP** : *non-compartmental analysis*, analyse non compartimentale.
- **NONMEM** : *non-linear mixed effects modeling*, logiciel ou type de modélisation.
- **PE** : *performance error*, erreur de performance mesurant le biais.
- **SB** : groupe d'étude, patients témoins sans brûlures, Sans Brûlures.
- **Stanpump** : *Stanford Pump*, logiciel servant à contrôler des pompes à perfusion.
- **Vc** : volume central, souvent désigné par **V1**.
- **Vd₂** : volume de distribution périphérique, compartiment à distribution rapide, souvent désigné par **V2**.
- **Vd₃** : volume de distribution périphérique, compartiment à distribution lente, souvent désigné par **V3**.
- **Vdss** : volume de distribution à l'équilibre, *volume of distribution at steady state*.
- **VM** : variabilité mixte, *mixed effects modeling*.
- **VS** : variabilité simple, *naive pool modeling*.

INTRODUCTION

Au Canada, le propofol a été autorisé pour utilisation clinique en salle d'opération en 1988. Il a ensuite été approuvé pour usage aux soins intensifs en 1993. Ce médicament a depuis fait l'objet de plusieurs études cliniques tant en urgence qu'en radiologie, en sédation consciente, etc. Sur le plan pharmacocinétique, le propofol a une clairance métabolique qui est approximativement 10 fois plus rapide que celle du thiopental (1). Par ailleurs, la distribution vers les tissus périphériques permet une chute rapide des concentrations plasmatiques après la fin des perfusions (2, 3). Au plan pharmacodynamique, soulignons la rapidité d'induction, une faible incidence d'effets hémodynamiques indésirables et une récupération rapide d'une conscience claire (4).

La présente étude a été orientée sur deux groupes de patients dans le but de mieux définir la pharmacocinétique du propofol chez des patients avec brûlures en comparaison avec un groupe de patients sans brûlures. Contrairement à ce qui se passe en Europe, l'anesthésie générale est utilisée de façon rarissime en Amérique du Nord pour la détersion des plaies des patients avec brûlures. En effet, même si les soins du patient requièrent jusqu'à trois changements de pansements par jour, ces gestes thérapeutiques sont habituellement accomplis sous sédation par voie intraveineuse.

Or, ces actes thérapeutiques sont très douloureux. Choinière et coll. (5) ont dépeint en 2 grandes classes les douleurs chez les patients avec brûlures. D'une part, les douleurs continues, d'intensité modérée, relativement faciles à traiter et d'autre part, les douleurs dues aux actes thérapeutiques : douleurs redoutées, répétitives, en proportion de l'étendue des brûlures et souvent très difficiles à maîtriser.

Il y a quelques années, dans nos milieux hospitaliers, on a fait usage de médicaments nouveaux jugés plus appropriés (exemple : midazolam et fentanyl) au plan pharmacocinétique et pharmacodynamique : début et fin d'action rapide, demi-vies d'élimination courtes. Cependant il s'en est suivi une flambée des coûts. Il y a donc eu un repli vers l'emploi de traitements intraveineux plus classiques et moins ruineux.

Mais ce recours à des médicaments moins coûteux n'est pas sans danger potentiel : sédation prolongée, voire une intubation et une ventilation assistée prolongée. Dans le but d'éviter ces écueils, on suggère habituellement de maintenir une analgésie intraveineuse constante avec de la morphine et une sédation avec du lorazépam (6, 7). Au moment de gestes thérapeutiques plus douloureux comme les changements de pansements, on ajoute des bolus plus importants de morphiniques (voire des suppléments de benzodiazépines (lorazépam) pour accentuer l'effet des morphiniques). Il y a néanmoins synergie entre ces deux types de traitement et par le fait même, un risque accru d'effets secondaires.

Or, malgré les avantages indéniables de la morphine, il y a bien des inconvénients. Son administration intraveineuse est associée à un début d'action lent, parfois difficile à titrer : les douleurs vives et soudaines des changements de pansements sont souvent mal contrôlées. De plus, la longue durée d'action (4 à 6 heures) implique souvent une dépression respiratoire et une sédation prolongée après les changements de pansements, affectant d'autant les échanges gazeux. Même la reprise des activités normales (par exemple la prise d'un repas) est souvent retardée (8).

Les patients avec brûlures ne sont pas les seuls désavantagés par ces médicaments. Les médications sédatives aux soins intensifs ne sont pas inoffensives. Elles peuvent contribuer à prolonger une certaine morbidité : coma, hypotension, iléus, stase veineuse. Parfois même, son utilisation peut causer la mort (9). Bien que souvent désirable, l'administration prolongée de ces traitements traditionnels (morphine, benzodiazépines et même neuroleptiques) peut provoquer une sédation persistante, des déficits cognitifs voire des dépressions respiratoires.

Dans ce contexte, le propofol est devenu un traitement de choix : surtout grâce à un début et une fin rapide de son action sédative et au peu d'effets secondaires qu'il occasionne, même après une longue perfusion (10). Un désavantage majeur du propofol est son coût élevé. Carrasco et coll. ont comparé l'utilisation du midazolam vs le

propofol en sédation de courte, de moyenne et de longue durée chez les patients traités aux soins intensifs. Ils ont pu conclure que le propofol était aussi sécuritaire que le midazolam en sédation prolongée et, de plus, que le propofol était plus efficace et offrait un ratio coût-bénéfice plus avantageux que le midazolam (10). D'autres auteurs sont arrivés à des conclusions similaires (11).

Plusieurs études ont démontré que la cinétique d'un médicament, et du propofol en particulier, varie en fonction du modèle expérimental utilisé et de la durée de la période analysée (12, 13, 14, 15).

Galizia et coll. ont publié sous forme de résumé scientifique, la seule étude pharmacocinétique du propofol utilisé chez des patients adultes avec des brûlures (16). Dans cette étude, les auteurs ont comparé la cinétique du propofol, après l'injection d'un bolus unique, chez 8 patients avec des brûlures et 8 patients témoins sans brûlures. La cinétique du propofol n'a été examinée que sur une période de 360 minutes. Il est intéressant de noter que les valeurs des paramètres cinétiques obtenues chez les patients victimes de brûlures étaient très similaires aux valeurs calculées dans le groupe témoin. Les atteintes par brûlures excédant 10 à 15 % de la surface corporelle sont associées à des changements physiologiques majeurs (18). Plusieurs médicaments ont leur pharmacocinétique modifiée par ces changements physiologiques : certains antibiotiques, des antagonistes des récepteurs H_2 , plusieurs benzodiazépines et narcotiques (18, 43, 47). L'utilisation par Galizia d'une injection unique de propofol et d'une durée d'analyse cinétique limitée (360 minutes) explique peut-être l'absence de différences pharmacocinétiques.

Une autre étude s'est intéressée à la cinétique du propofol chez des patients avec des brûlures (19). Cette étude a porté sur 12 enfants âgés de 1 à 3 ans, victimes de brûlures mineures (≤ 12 % de la surface corporelle totale). Les résultats obtenus se résument ainsi : clairance métabolique $0.049 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, V_c de $1.03 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ et V_{dss} de $8.09 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$. Ces paramètres estimés étaient proches des données publiées par Raouf et coll., dans la seule étude s'intéressant à la cinétique du propofol chez les enfants de moins de

trois ans (20) : clairance métabolique $0.039 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}$. et V_{dss} de $2.4 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ (mais durée d'échantillonnage trois fois plus courte).

Rappelons enfin que le propofol est employé presque toujours avec l'utilisation de pompes à perfusion (fréquemment contrôlées par ordinateur). Les avantages sont nombreux : diminution du délai d'obtention d'une concentration stable, retentissement hémodynamique moindre et induction d'un endormissement plus lent et plus doux (21, 22, 23). Le propofol est très utile comme hypnotique lors de l'induction d'une anesthésie générale. Mais la phase d'hypnose est de très courte durée. Autrefois, il fallait injecter très régulièrement des bolus multiples de ce médicament à de courts intervalles. Sans l'utilisation de pompes à perfusion, l'intérêt du propofol se limitait à une seule dose injectée en bolus à l'amorce de l'anesthésie.

On s'accorde à dire qu'il faut favoriser et privilégier les études cinétiques réalisées dans des conditions proches de l'usage clinique envisagé. Ainsi, nous avons jugé approprié d'analyser la pharmacocinétique du propofol chez des patients victimes de brûlures pendant une sédation lors de changements de pansements. Nous voulions aussi documenter de potentielles modifications de la pharmacocinétique du propofol (augmentation de la clairance métabolique ou des volumes de distribution) et les comparer à la pharmacocinétique obtenue chez des patients sans brûlures devant subir une coloscopie : geste thérapeutique généralement douloureux, nécessitant quelquefois une sédation intraveineuse.

Propofol

Beaucoup a été dit et écrit sur ce médicament extraordinaire (24, 25, 26, 27). White a dénombré en 1996 plus de 1 000 articles publiés sur cette molécule depuis la fin des années 80 (17). Nous ne résumerons ici que les grandes lignes de ces données.

Historique

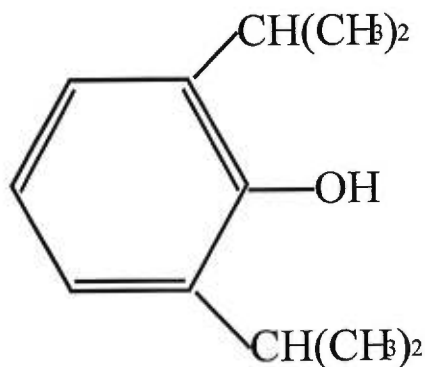
Le propofol a été développé par la compagnie ICI (*Imperial Chemical Industries*) connue depuis sous le nom d'ICI Pharma et Zeneca Pharma. Les premiers essais cliniques ont eus lieu en Belgique en 1977.

Propriétés physico-chimiques

Le propofol tire son nom de sa structure chimique: le 2,6-di-isopropylphénol. Il s'agit d'un acide faible avec un pKa de 11 et d'un poids moléculaire de 178.27.

La structure de la formule chimique est la suivante:

Propofol



Structure Chimique : 2, 6-DIISOPROPYLPHENOL

Nom Générique : PROPOFOL

Nom commercial : DIPRIVAN ®

Figure 1 : Molécule du Propofol.

Cette molécule est très liposoluble et se dissout très mal dans l'eau, d'où la formulation actuelle : dans une émulsion d'huile de soya. À l'origine, le propofol avait été étudié en solution avec le Cremophor EL (un dérivé d'huile de ricin, considéré au départ comme solvant non toxique pour les médicaments lipophiles et les vitamines). Cette formulation a été délaissée à cause des risques accrus d'anaphylaxie (56). Depuis 1985 le médicament est commercialisé dans une émulsion d'huile de soya, de glycérol et de phosphatides purifiés d'œuf. Cette solution a été utilisée la première fois en clinique en Angleterre en 1983.

Effets cliniques

Tout comme le thiopental, le propofol induit rapidement la sédation, voire l'anesthésie et cet effet est relativement court (fonction de la synergie avec les autres médicaments administrés au préalable) (17).

Pharmacocinétique

Un relevé de la littérature scientifique montre qu'après l'injection d'un bolus unique, la concentration plasmatique du propofol chute très rapidement (du moins pour le premier 50%) démontrant d'une part une élimination très active mais surtout une distribution périphérique très marquée. Le propofol est un médicament métabolisé par le foie et forme des glucuronides hydrosolubles ou des sulfates (54). En effet, des études avec du propofol marqué au Carbone 14 ont démontré que moins de 0.3 % du propofol était excrété inchangé, 40 % était transformé en glucuronide de propofol et que le reste du médicament était converti en 1- et 4- glucuronide de propofol ou encore en 4-sulfate conjugué de 2,6-diisopropyl 1,4-quinol. Ces molécules intermédiaires sont rapidement excrétées par le rein.

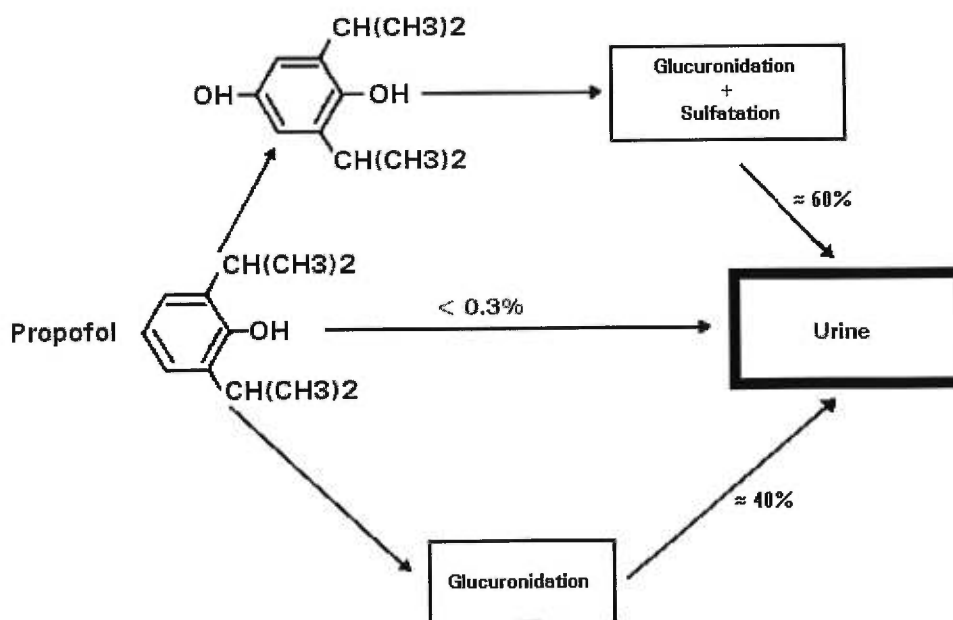


Figure 2 : Métabolisme du Propofol.

Le tableau suivant résume quelques données publiées sur la cinétique du propofol au cours de ces dernières années.

Propofol : Valeurs des cinétiques publiées.									
	# Patients	Site	Durée Infusion (min.)	Durée dosage (h)	Modèle	Vc (L)	Vdss (L)	Clairance L · min ⁻¹	T½ terminale (min.)
Kay et coll. 1986	12	V	Bolus	8	3C	39	320	1.8	300
Gepts et coll. 1987	18	A	120-230	8	3C	16.9	287	1.77	355
Kirkpatrick et coll. 1988	12 âgés 12 jeunes	V	Bolus	24	3C	26.3 J 19.6 G	777 J 691 G	1.78 J 1.43 G	674 J 834 G
Shafer et coll. 1988	50	V	100	10	2C	8.4	280	2.08	116-232
Campbell et coll. 1988	8	A V	Bolus	8 à 52	-		813 ad 1370	1.45	1716
Galizia et coll. 1988	8 brûl. 8 témoins	V	Bolus	6	3C	32(B) 46(T)	229 (B) 250(T)	3.57 (B) 4.85 (T)	312 (B) 258 (T)
Murat et coll. 1996	12 enfants brûl.	V	Bolus	12	3C	1/kg	8/kg	0.048 L · kg ⁻¹ · min ⁻¹	365

Site prélèvement : artériel (A) ou veineux (V), brûl. = B ou avec brûlures, témoins = T, J = jeunes, G = âgés.

Tableau 1 : Cinétiques du Propofol publiées dans la littérature.

Le taux d'extraction hépatique du propofol est d'environ 1,0. La clairance hépatique est donc hautement dépendante du débit hépatique. La clairance hépatique est tellement importante que certains auteurs ont soulevé l'hypothèse d'un métabolisme extrahépatique (28, 29).

Néanmoins, ces caractéristiques de clairances élevées et de distribution rapide ont fait de ce médicament un agent idéal pour les perfusions continues, contrôlées ou non par ordinateur (1, 3, 17).

Profil de l'éveil

Le propofol est très populaire en chirurgie ambulatoire et pour les sédations de courte durée, en raison du réveil rapide associé à son usage. La récupération de la conscience se fait plus rapidement avec ce traitement, et il n'y a pas de nausées ni de vomissements (17, 25, 26, 27). De plus, ces auteurs soulignent fréquemment que ce retour à la conscience est non seulement plus rapide mais aussi plus complet, ce que certains auteurs français ont décrit comme un retour à une «conscience claire» (16).

Par ailleurs, nous avons souligné précédemment l'avantage du propofol comme sédatif aux soins intensifs, en comparaison avec le midazolam (10). D'autres médicaments ont été comparés au propofol, confirmant les avantages de ce dernier. Par exemple, le flunitrazépam a été utilisé comme sédatif intraveineux pour une période de 16 heures chez des patients ayant subi une chirurgie de l'aorte abdominale. Le sevrage de la ventilation assistée, après l'arrêt des médicaments, était complet 15 minutes après l'interruption du propofol et le sevrage se prolongeait pendant 264 minutes, après l'arrêt du flunitrazépam (31).

Demi-temps de chute : *Context-Sensitive Half Time*

La demi-vie terminale du propofol est longue, entre 250 minutes et 56 heures. Comment expliquer un réveil aussi rapide ? Dans un article particulièrement intéressant, accompagné d'un éditorial de Stanski et coll., Hughes et coll. ont développé le concept de demi-temps de chute ou *Context-Sensitive Half Time* (32). Les auteurs expliquent pourquoi cette mesure de temps n'est pas un multiple d'une demi-vie. Ce «demi-temps» est simplement le temps requis pour une chute de 50 % (premier 50%) de la concentration du médicament dans le plasma après l'arrêt d'une perfusion. Ce temps de demi-chute variera en fonction de la durée de la perfusion. Ainsi, après une courte perfusion, la concentration chutera brutalement puisque les réservoirs périphériques de distribution seront «vides». À l'extrême limite, à l'état d'équilibre, il n'y aura plus de distribution : la chute sera relativement lente, car limitée seulement à l'activité métabolique. Ainsi la valeur du demi-temps de chute change en fonction de la durée de

la perfusion («context-sensitive»).

Les anesthésistes ont depuis longtemps noté que le concept de demi-vie terminale expliquait mal le retour rapide de la conscience avec l'utilisation de certains médicaments ayant des demi-vies terminales prolongées (24 heures) (32). Ce retour à la conscience était évidemment dû à une distribution rapide des molécules vers les tissus périphériques, réduisant du coup la concentration plasmatique et la concentration cérébrale de ces médicaments. Le demi-temps de chute vient donc mettre en lumière les phénomènes de distribution et leur impact sur le réveil.

Ceci illustre aussi que «l'univers temporel» de l'anesthésie est très distinct de celui de la médecine en général. En effet l'impact des médicaments utilisés en médecine se mesure souvent en jours, en semaines voire en mois. Or, pour l'anesthésie, les effets se mesurent souvent en secondes, en minutes voire en heures. Donc, la détermination des phénomènes de distribution (souvent sans intérêt pour un médicament administré pendant des mois) devient capitale pour dépeindre pleinement toute la pharmacocinétique d'un médicament, d'où l'attrait du concept nouveau de demi-temps de chute.

Les volumes de distribution calculés du propofol sont très grands. Ils sont le reflet d'une distribution marquée vers les muscles, les graisses et les autres tissus pauvrement perfusés. Le demi-temps de chute mesuré pour cette molécule est d'environ 25 minutes après une perfusion de 3 heures et est encore seulement de 50 minutes après une très longue perfusion d'une à deux semaines (10, 11).

Avantages du propofol

Les avantages sont donc : la recouvrance rapide avec prompt récupération d'une conscience claire, la quasi absence de nausées et de vomissements et une réduction de l'hypertension ou de la tachycardie, ou les deux à la fois, lors d'une stimulation douloureuse (1, 4, 17).

Désavantages du propofol

Les points faibles sont : le coût élevé, la légère sensation de brûlure à l'injection du médicament dans les veines périphériques, une possible hypotension, surtout chez les patients âgés (17). Le véhicule utilisé, l'émulsion d'huile de soya, est un excellent milieu de culture et cette remarque implique qu'il faut utiliser le propofol avec les mêmes précautions aseptiques que les perfusions prolongées d'hyperlimentation intraveineuses (17). Par ailleurs, il y a parfois une certaine perte d'inhibition, voire une euphorie, pendant l'utilisation du propofol et durant la période de récupération. Enfin, ce médicament provoque moins d'amnésie que certains autres sédatifs utilisés en perfusion.

Hypothèses et objectifs

Avant de débiter ce travail, nous avons soulevé l'hypothèse que la pharmacocinétique du propofol était largement modifiée par le sévère traumatisme qu'infligent les brûlures. Pour bien établir les différences entre les patients victimes de brûlures et les patients normaux, nous avons choisi un groupe témoin constitué de patients devant subir une coloscopie. Nos objectifs étaient donc d'administrer aux deux groupes de patients une sédation intraveineuse équivalente tout en recueillant des échantillons sanguins sur une période de 24 heures. Une fois ces échantillons recueillis, nous voulions comparer la pharmacocinétique du propofol dans les deux groupes en utilisant des modèles cinétiques à deux et à trois compartiments et en employant des modélisations dites classique, à variabilité simple et à variabilité mixte.

Afin d'atteindre aisément ces objectifs, nous avons tiré profit d'un logiciel permettant l'administration de perfusions complexes : le logiciel STANPUMP. Cet instrument informatique administre de façon précise le propofol et enregistre toutes les informations de la perfusion sur ordinateur. Un autre logiciel, NONMEM, intègre les données informatiques de STANPUMP pour en dégager, avec les mesures plasmatiques du propofol, le modèle pharmacocinétique jugé le plus juste pour cette recherche (35).

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Terrain

Après l'approbation du projet par le Comité d'Éthique de la recherche de l'Hôtel-Dieu de Montréal, 14 patients ont accepté de participer au projet et ont signé le formulaire de consentement. Ces patients se répartissaient en 2 groupes distincts : 7 dans le groupe des patients atteints de brûlures et 7 autres dans le groupe témoin de patients sans brûlures. Étant donné les critères d'inclusion et d'exclusion à observer pour le projet, 7 patients avec brûlures et 7 patients sans brûlures ont été successivement recrutés sur une période de 3 ans.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : être âgé de 18 à 65 ans, avoir un indice de masse corporelle (IMC) entre 18 et 30, être en bonne santé (condition ASA I à III), alerte et bien orienté. Les patients étaient exclus s'ils présentaient l'un des désordres suivants : atteinte des fonctions cardio-vasculaires, respiratoires, hépatiques, rénales ou hématologiques. Les patients étaient refusés s'ils montraient des signes de septicémie ou s'ils étaient reconnus allergiques au propofol ou aux œufs (réactions allergiques aux lécithines) (55). Enfin, aucun participant n'était autorisé à prendre part au projet s'il y avait une difficulté d'intubation probable, des troubles psychiatriques majeurs ou encore une histoire de toxicomanie. Bien que ces critères d'inclusion s'appliquaient d'abord aux patients victimes de brûlures, ces mêmes critères ont servi pour la sélection des patients du groupe témoin.

Les données démographiques des patients étaient les suivantes :

Données Démographiques : moyenne (M) ou médiane (Md)		
	Avec Brûlures (GB)	Sans Brûlures (SB)
<i>Âge (années)</i>	38 (Md)	55 (Md)
<i>Sexe</i>	6 H 1 F	5 F 2 H
<i>Poids (kg)</i>	80.57 (M) #	62.929 (M)
<i>Grandeur (cm)</i>	170.143 (M)	164.286 (M)
<i>Surface corporelle tot. (m²)</i>	1.864 (Md)	1.607 (Md)
<i>Masse maigre (kg)</i>	58.654 (M) #	47.147 (M)
<i>% Surface brûlée</i>	24.571 % (M) ± 6.852 %	-
<i>Indice de Masse corporelle</i>	27.331 (M) #	23.254 (M)

différences significatives GB vs SB (Test de T de Student, $p < 0.05$)

Tableau 2 : Données démographiques.

Poids des patients (kg)			
Avec Brûlures (GB)		Sans Brûlures (SB)	
Homme	Femme	Homme	Femme
75.0			48.0
71.9			55.0
84.5			53.5
100.0			65.0
93.0			62.0
58		80.0	
	78	77.0	

Tableau 3 : Poids des Patients.

Le protocole expérimental (durée des perfusions, nombre et horaire des prises sanguines) était adapté aux besoins mêmes des soins cliniques. La durée des perfusions a donc été très variable entre les malades d'un même groupe mais aussi différente entre les deux groupes de patients. Ainsi, la durée moyenne pour le groupe témoin était de 32 minutes (21 à 49 minutes) alors que pour le groupe de patients avec des brûlures, la durée moyenne a été de 70 minutes (39 à 103 minutes). Ces durées étaient fonction des besoins cliniques : le critère unique était de trouver un seuil confortable pour l'achèvement complet du geste thérapeutique (changement de pansement pour les patients victimes de brûlures et coloscopie pour les patients sans brûlures). La durée des séances thérapeutiques étant totalement imprévisible au départ, nous n'avons qu'adapté nos perfusions aux besoins de durée.

La figure qui suit résume les différences entre les deux groupes.

LÉGENDE DE LA FIGURE 2

La ligne centrale verticale exprime la médiane du groupe. Les limites latérales de la boîte expriment le 25^e percentile et le 75^e percentile. Les cercles représentent les valeurs extrêmes. La ligne pointillée verticale représente la moyenne du groupe.

Les médianes sont de : 31 minutes pour les patients sans brûlures et 68 minutes pour les patients avec brûlures. Les moyennes sont de : 32.429 minutes pour les patients sans brûlures et 70 minutes pour les patients avec brûlures

Il y avait une différence significative entre les deux groupes (Test de Mann-Whitney U = 75).

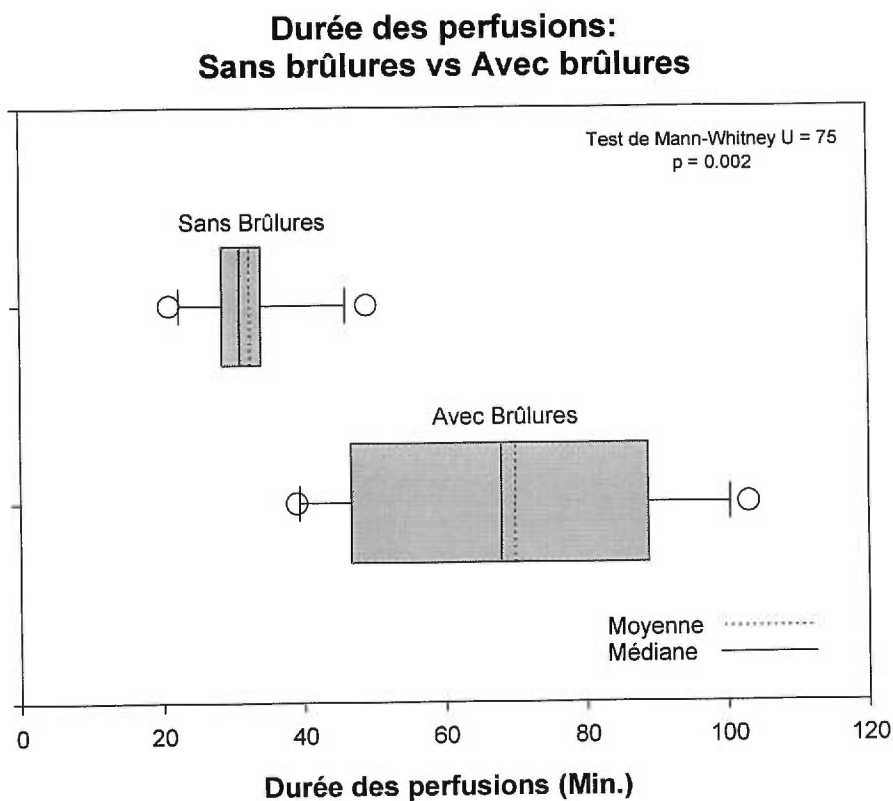


Figure 3 : Durée des perfusions

Devis de recherche

Il est d'usage de plus en plus fréquent, pour les projets de pharmacocinétique, de faire des prélèvements sanguins artériels. Cependant, le Comité d'Éthique de la recherche de l'Hôtel-Dieu de Montréal n'acceptait pas cette requête en 1994. Les dosages sériques n'auront donc été faits que sur du sang veineux.

La séquence des prélèvements était la suivante (habituellement respectée) : prélèvements à 2, 5, 10, 20, 30 minutes pendant la perfusion puis à 2, 5, 10, 20, 40, 90 minutes après l'arrêt de la perfusion ainsi qu'à 2h, 4h, 8h, 18h et 24h postperfusion. Pour faciliter la participation des patients sans brûlures, la ponction à 18h postperfusion a été omise chez **quatre** patients (près de 36 mois pour recruter 7 patients). De plus, si la perfusion se prolongeait au delà de 30 minutes, on prélevait des échantillons sanguins additionnels à chaque 15 minutes et un dernier prélèvement avant l'arrêt de la perfusion.

Craignant les difficultés de modélisation, nous avons modifié la séquence de prélèvements prévue initialement (à 10, 20, 30 minutes pendant la perfusion).

Seulement les **quatre premiers** patients ont suivi ce protocole (deux patients avec brûlures et deux patients sans brûlures). Par la suite tous les patients ont eu des prises sanguines selon la séquence mentionnée au paragraphe précédent.

Dans certaines études cinétiques publiées sur le propofol on utilisait l'injection d'un bolus unique, dans beaucoup d'autres une perfusion à débit constant. Dans notre projet de recherche, nous avons préféré utiliser une série de bolus et de perfusions appropriées à la réponse clinique. Cette méthode nous permettait de nous adapter rapidement aux conditions cliniques (douleurs, mouvements ou encore sédation excessive). Une méthode utilisant un débit constant aurait prolongé de façon indue la durée des actes thérapeutiques pour certains (induction trop lente); alors que pour d'autres, on aurait atteint des seuils de sédation beaucoup trop profonds (débit constant jusqu'à la fin

imprévisible du traitement).

Le propofol a été perfusé dans une veine saphène, céphalique, fémorale ou sous-clavière. Cependant, le site de prélèvement était toujours éloigné du site de perfusion : par exemple, si on utilisait une perfusion jugulaire, le prélèvement était fémoral ou encore, si la perfusion avait lieu à droite (jugulaire droite, bras droit, fémorale droite), le prélèvement était fait à gauche (jugulaire gauche, bras gauche, fémorale gauche). Une pompe Harvard 22 (Harvard Apparatus, S. Natick, MA) maintenait la perfusion telle que commandée par le logiciel STANPUMP, via un lien RS232 entre cette pompe et un ordinateur portable IBM Thinkpad. Les versions du logiciel STANPUMP utilisées ont été les versions 1994, 1995 et 1996. Nous signalons que ce logiciel n'avait pour but que l'enregistrement continu des éléments de la perfusion. Les différentes versions du logiciel n'ont en rien affecté ou biaisé la cinétique des deux groupes puisque, selon l'auteur du programme, les différentes versions du logiciel n'ont fait que rendre le logiciel plus aisé dans son utilisation.

Le logiciel STANPUMP a déjà fait ses preuves dans le maintien de niveaux sériques constants (33). Cependant, pendant ce projet de recherche, STANPUMP a été utilisé pour sa capacité d'enregistrement de chaque commande de perfusion. Les fichiers ainsi générés pouvaient être utilisés sans modification dans NONMEM via le sous-programme NMVCLDRG (voir appendice 1).

Les prélèvements ont été obtenus au moyen d'une sonde intraveineuse (Cathlon #18) munie d'un capuchon de ponction intermittente, site d'injection préincisé (Heparin Lock®) pour l'échantillonnage.

Notons que les patients n'ont pas reçu d'autres médicaments avant ou pendant les perfusions. Sauf pour les patients avec brûlures recevant déjà des sédatifs comme les benzodiazépines et les opiacés, ces traitements ont été maintenus jusqu'au moment de la perfusion de propofol. Le jeûne a été respecté pour les 2 groupes.

Les perfusions de propofol ont été administrées par l'auteur principal (RC). Le but de cette administration était d'atteindre et de maintenir un niveau de sédation jugé adéquat entre 4 et 5 selon l'échelle de Ramsay (voir Appendice 2). Ce niveau de sédation devait habituellement dépasser le seuil d'euphorie souvent observé avec le propofol. Les signes vitaux (tension artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, saturation en oxygène) étaient notés avant le début de la perfusion et à toutes les 3 minutes pendant la perfusion, pour la plupart des patients. Cependant, ces données n'ont été documentées sur papier qu'à chaque prélèvement sanguin, jusqu'à 1 heure postperfusion. Un supplément d'oxygène a été utilisé pour les patients à raison de 2 à 3 L·min⁻¹ ou encore à une concentration de 35 %.

Les perfusions sédatives de propofol étant très complexes (voir Appendice 1), il nous est impossible de décrire chaque perfusion individuelle. L'exemple de perfusion complexe, affiché dans l'Appendice 1, est une fidèle représentation des perfusions telles qu'enregistrées par le logiciel STANPUMP.

Échantillons, analyses

Le sang veineux a été prélevé selon la séquence établie précédemment, sauf en cas d'ennui technique (le changement au protocole était enregistré pour l'analyse de la pharmacocinétique). Trois à cinq millilitres de sang étaient récupérés dans un tube avec du gel activateur (*SST gel clot activator*). Ce tube était placé dans de la glace si la centrifugation devait être retardée de plus de 5 minutes. Le sang était ensuite centrifugé à 1200 g x 15 minutes, après quoi le surnageant était prélevé et déposé dans un tube de polypropylène, lui-même entreposé à -70 °C jusqu'à l'analyse finale.

Pendant la perfusion du propofol, un prélèvement sanguin était retenu pour la mesure éventuelle de la liaison protéique du propofol. Ce prélèvement plasmatique a aussi été congelé à -70 °C après les manipulations décrites précédemment.

L'analyse des niveaux plasmatiques du propofol a été faite dans le laboratoire du

docteur Patrick du Souich. Une technique d'analyse appropriée a été mise au point et ensuite validée. Les concentrations plasmatiques du propofol ont été déterminées par HPLC, utilisant un détecteur fluorimétrique. Cette technique permettait de mesurer des concentrations de propofol limites de $7.8 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$, avec des coefficients de variation de 2.03 % et 8.37 %.

La stabilité du propofol dans le sérum a été évaluée à court et à long terme. En effet, les premiers prélèvements n'ont pu être analysés qu'après 7 mois de congélation. Aucune différence n'a été observée entre les contrôles de qualité de stabilité, réalisés à 5 heures et 15 mois, et les contrôles de qualité à l'état frais.

Enfin, notons que l'analyse de la liaison du propofol aux protéines plasmatiques a été faite par la méthode d'ultrafiltration, en se servant d'un « *Centifree micropartition system* » de Amicon®.

Analyses pharmacocinétiques

Trois modélisations compartimentales et une analyse non compartimentale partielle ont été utilisées pour quantifier les paramètres pharmacocinétiques.

Analyse non compartimentale

Pour ce type d'analyse, nous avons utilisé le logiciel NCOMP (34). Ce logiciel est disponible gratuitement sur Internet. Cependant, cet outil a été conçu pour étudier la cinétique à partir de l'utilisation d'un bolus ou d'une infusion simple constante. Le propofol employé dans cette étude a été injecté sous forme de bolus multiples et d'infusions complexes.

NCOMP peut générer une analyse partielle, non compartimentale, en ne quantifiant que l'aire sous la courbe. De cette manière, nous avons pu estimer la valeur du MRT, temps

de séjour moyen intraplasmatique d'une molécule de propofol, pour chaque patient et pour chaque groupe. Nous n'avons donc pas évalué la clairance ou le volume de distribution à l'équilibre (V_{dss}) par ce type d'analyse.

Analyse compartimentale

Un modèle sera jugé optimal et final lorsque après toutes les analyses possibles, covariables incluses, il n'y aura plus moyen de **réduire la valeur** de la fonction ciblée (*objective function*). Parmi les analyses effectuées nous incluons : les modélisations à deux ou trois compartiments, les modélisations avec une ou plusieurs covariables additives ou une combinaison complexe de ces covariables. Le critère établissant la fin de cette recherche est la valeur calculée de la fonction ciblée (*objective function*).

Pour estimer les paramètres pharmacocinétiques des 2 groupes de patients ou du grand groupe combiné, nous avons profité du logiciel de régression non linéaire NONMEM selon la version IV, niveau 1.1 (35) et d'un sous-programme intitulé NMVCLDRG. Ce sous-programme (NMVCLDRG), conçu par Steven Shafer en 1994, permet de modéliser la cinétique d'un médicament selon un modèle à 1, 2 ou 3 compartiments, à partir de perfusions simples, c'est-à-dire constantes, ou complexes. De plus, ce sous-programme permet d'estimer l'impact de plusieurs covariables sur la cinétique : âge, sexe, poids, grandeur, surface corporelle, masse maigre, brûlures vs non-brûlures et enfin, l'indice de masse corporelle.

Influence des covariables : *Generalized Additive Models, GAM*.

Notons aussi que pour faciliter notre travail de modélisation avec covariables, nous avons utilisé un sous-programme fonctionnant avec le logiciel S-PLUS: *GAM covariate analysis using S-PLUS (V.3.2. for Windows)*. Ce sous-programme, écrit par le docteur Scott Howell, avec la collaboration des docteurs Charles Minto et Keith Gregg, sert à retracer et à prédire les relations entre des covariables (âge, sexe, poids, etc.) et les pa-

ramètres mesurés par NONMEM. Ce logiciel est offert gratuitement par le réseau Internet.

Ce type d'analyse se fait par étapes successives en utilisant NONMEM et le module GAM S-Plus mentionné plus haut.

Les étapes se résument ainsi :

- Étape première : Estimation des paramètres (pour chaque individu) sans analyse des covariables, en utilisant NONMEM.
- Étape deuxième : Recherche GAM, identification de l'influence des covariables sur les paramètres individuels.
- Étape troisième : Modélisation finale, par exposition des covariables actives au modèle final, en usant de NONMEM.

L'utilisation de la recherche des covariables influentes avec le programme GAM permet d'éviter d'analyser le rôle de toutes les covariables sur tous les paramètres dans NONMEM : travail fastidieux, long et très souvent non productif, chaque modélisation dans NONMEM étant très lente. L'avantage de cette méthode est la rapidité dans la sélection des covariables ayant une relation significative avec les paramètres mesurés (36). Cette démarche GAM permet même d'incorporer de possibles dépendances non linéaires entre paramètres et variables.

Dans la première étape, NONMEM estime les paramètres cinétiques. Ainsi chaque concentration sérique mesurée pour le i° patient s'interprète de la manière suivante :

$$C_{ij} = f(p_i, t_{ij}) \cdot (1 + \varepsilon_{ij})$$

où f est le «modèle» prédisant la j° concentration (du i° patient) et où

$p_i = (p_{1i}, p_{2i}, \dots, p_{mi})$ étant les m paramètres décrivant la cinétique pour le i° individu ($m = 6$, dans un modèle à trois compartiments, six paramètres) au temps t_{ij} . Ici ε_{ij}

représente les valeurs résiduelles ou différence entre la valeur prédite (au temps t) par le

«modèle» et la valeur mesurée dans la réalité. NONMEM permet d'analyser l'influence des covariables sur les paramètres p_i : modélisation des effets aléatoires qualifiée d'interindividuelle. Par ailleurs NONMEM permet aussi de modéliser les effets aléatoires intra-individuels chiffrés dans ε_{ij} .

On peut modéliser p_i en utilisant un modèle homoscédastique ou hétéroscédastique (CV constant) :

$$p_i = P + \eta \quad \text{ou} \quad p_i = P + P \cdot \eta$$

où p_i est le paramètre d'intérêt du i^{e} individu, P la valeur moyenne ou typique de la population et η est la variation entre la mesure p_i et P la valeur typique. Seule la modélisation hétéroscédastique a été utilisée pendant notre travail. La valeur η est une variable aléatoire se distribuant de façon normale et ayant pour centre une moyenne de zéro.

La modélisation des effets aléatoires intra-individuels se fait de manière similaire en utilisant un modèle d'erreur dit homoscédastique ou hétéroscédastique. Dans notre travail nous n'avons utilisé que la modélisation hétéroscédastique qui s'exprime de la manière suivante :

$$C_{ij} = f(p_i, t_{ij}) \cdot (1 + \varepsilon_{ij}) \quad \text{ou encore plus simplement}$$

$$y = f(p) \cdot (1 + \varepsilon)$$

où y est la concentration mesurée, $f(p)$ est le modèle prédit et ε (erreur) est une variable aléatoire se distribuant de façon normale et ayant pour centre une moyenne de zéro.

La deuxième étape est l'utilisation du programme GAM. Suivant un algorithme précis, dans le sous-programme écrit par docteur Scott Howell, les paramètres mesurés dans la première étape servent de données de base pour leur associer des covariables (36). Les modèles additifs généralisés combinent à la fois les modèles linéaires et les modèles linéaires généralisés pour leur incorporer de possibles dépendances non linéaires dans les variables (37).

- Un modèle additif simplifié, de régression linéaire multiple, s'exprimerait de la façon suivante :

$$y_i = \alpha + \sum_{j=1}^k \beta_j X_{i,j} + \varepsilon_i$$

ou α représente l'intersection, β_j exprime les pentes respectives additives et ε_i l'erreur de l'estimation.

- Un modèle additif généralisé s'exprimerait de la façon suivante :

$$y_i = \alpha + \sum_{j=1}^k f_j(X_{i,j}) + \varepsilon_i$$

ou α représente l'intersection, f_j exprime les pentes respectives additives et ε_i l'erreur de l'estimation.

Le programme GAM recherche donc toutes les possibilités de modèles et leur attribue une cote d'Akaike. Dans ce contexte, la cote d'Akaike est dite proportionnelle à la somme des carrés résiduels, calculée par la recherche GAM pour un modèle. À cette première somme, on ajoute une pénalité proportionnelle au nombre de paramètres utilisés dans ce même modèle (36). Cette recherche avec le programme GAM est conçue en étapes d'addition et de soustraction. Chaque covariable est susceptible d'être intégrée dans un modèle simple ou complexe, seule ou en combinaison avec d'autres covariables. À chaque étape, le modèle est modifié par addition, ou soustraction, de la seule covariable apte à faire décroître de façon substantielle la cote de Akaike (AIC). La recherche cesse lorsque l'AIC atteint sa valeur minimale.

Dans la troisième et dernière étape, les covariables identifiées comme influençant les paramètres cinétiques sont alors modélisées dans NONMEM. Ces modélisations sont faites en accord avec les résultats obtenus par la recherche GAM. Les étapes subséquentes sont détaillées sous la subdivision modélisation à variabilité mixte.

Modélisations

Pour toutes les modélisations (classique, à variabilité simple et variabilité mixte), nous avons utilisé NONMEM. Nous avons d'abord déterminé si un modèle à 2 ou à 3 compartiments était approprié aux données colligées. La valeur de la fonction ciblée (*Objective Function* : $-2 \text{ Log Likelihood}$) servait de critère pour arrêter cette décision. Ce procédé ou test d'hypothèse s'appelle le *Likelihood Ratio Test* et est bien documenté dans les écrits sur NONMEM. Les théories statistiques veulent que la différence entre un modèle réduit (plus simple) et un autre plus complexe (exprimé en -2 fois maximum Log Likelihood) correspond à une distribution statistique connue. Comme la distribution de cette valeur statistique s'étale approximativement selon une distribution khi-deux, nous avons utilisé une valeur de 3.84 ($p < .05$) comme critère minimum, avec un degré de liberté. Plus tard dans la modélisation finale, nous avons réservé la valeur de 7.879 ($p < 0.005$) comme valeur minimale acceptable pour qualifier un modèle de «supérieur» au modèle précédent.

Lors des modélisations, NONMEM estime une *valeur typique* pour chaque paramètre ($[V_c]$, $[V_{d_2}]$, $[V_{d_3}]$, $[Cl]$, $[Cl_{d_R}]$, $[Cl_{d_L}]$) pour les trois modélisations. V_c et Cl correspondent au volume central et à la clairance métabolique respectivement. V_{d_2} et Cl_{d_R} se rapportent au volume et au flux de distribution vers le compartiment à équilibration rapide. V_{d_3} et Cl_{d_L} représentent le volume et le flux de distribution vers le compartiment à équilibration lente. La variabilité interindividuelle a été chiffrée en terme de pourcentage du coefficient de variation (CV %).

Grâce au sous-programme NMCVLD RG, les constantes de transfert hybride, *Hybrid Rate Constants*, et les coefficients fractionnés, *Fractional Coefficient*, ont été calculés à partir des valeurs des paramètres estimés (V_c , V_{d_2} , V_{d_3} , Cl , Cl_{d_R} , Cl_{d_L}).

Analyse classique : *Standard Two Stages*

Dans ce type d'analyse, les paramètres cinétiques sont d'abord mesurés pour chaque patient individuellement. Dans un deuxième temps, on utilise la moyenne géométrique comme mesure de valeur centrale pour estimer le paramètre typique du groupe. La valeur de la fonction ciblée (*Objective Function : -2 Log Likelihood*) sert de critère pour choisir le modèle dit «supérieur».

Modélisation à variabilité simple : *Naive Pool*

Kataria et coll. ont publié une description détaillée de ce type d'analyse en comparaison avec la méthode à variabilité mixte (NONMEM) et la méthode classique (38).

Nous pouvons résumer, en soulignant, que dans cette modélisation, toutes les données sont analysées comme appartenant à un ensemble. On obtient ainsi une mesure des paramètres cinétiques de cet ensemble. Par ailleurs, grâce aux sous-programmes mentionnés, nous avons pu modéliser l'influence des covariables. Ces covariables étaient : l'âge, le poids, le sexe, la grandeur, la surface corporelle totale, la masse maigre totale, l'indice de masse corporelle et enfin, le fait d'appartenir au groupe de patients victimes de brûlures ou à celui des patients sans brûlures.

Ceci nous amène à rappeler que durant les différentes étapes de l'analyse, nous avons jugé opportun de fondre les 2 groupes de patients en 1 seul : le groupe dit «total». Ce qui nous a permis de quantifier aisément les différences statistiques entre les 2 sous-groupes en utilisant la covariable brûlure. En effet, en constituant un seul groupe de 14 patients il devenait plus facile de démontrer l'influence de cette covariable. Comme notre hypothèse de travail supposait que la pharmacocinétique du propofol était largement modifiée chez les patients atteints de brûlures, ce point de vue pouvait démontrer clairement l'influence des brûlures sur chacun des paramètres de la cinétique du propofol.

Enfin notons que pour cette modélisation il est normalement impossible de dégager une variation interindividuelle, puisque les données sont analysées comme appartenant à un patient unique. Schnider et coll. ont proposé récemment une solution simple à ce problème (39). Dans un premier temps, on modélise jusqu'à l'obtention du modèle final, optimal. Une fois les paramètres obtenus, ces données sont «fixées» dans la modélisation à variabilité mixte. Cette solution rend impossible la modification des paramètres préalablement calculés tout en permettant le calcul de la variation interindividuelle, exprimée en coefficient de variation, % CV.

Nous avons d'ailleurs utilisé ce même artifice pour la modélisation classique, permettant de mieux comparer les trois techniques de modélisations compartimentales entre elles.

Modélisation à variabilité mixte (*Mixed Effects*)

Dans cette modélisation, dite à variabilité mixte, les paramètres de la cinétique sont mesurés simultanément pour tous les individus, contrairement à la modélisation classique. De plus cette méthode permet d'estimer d'emblée la variabilité interindividuelle. Il y a donc deux types de variabilité analysées : la variabilité interindividuelle et la variabilité intra-individuelle, d'où l'appellation variabilité mixte. Les distributions des volumes (V_c , V_{d2} , V_{d3}), de la clairance et des flux de distribution (Cl_{dR} , Cl_{dL}) dans cette modélisation sont dites log-normales. Donc la valeur typique (vraie) du paramètre pour le j ième individu (P_j) a été modélisée comme fonction de la «valeur typique» du paramètre de l'ensemble (P_{vt}):

$$P_j = P_{vt} \cdot \varepsilon^{\eta_j}$$

où η est une variable aléatoire qui se distribue de façon normale autour d'une moyenne de 0.

Comme dans la modélisation à variabilité simple nous avons exploré l'influence des covariables mentionnées plus haut. Les paramètres de la cinétique pour le j ième individu (P_j) ont été calculés à partir de la mesure du paramètre typique de l'ensemble

(θ), des covariables du patient C_j , et η_j tel que :

$$P_j = f(\theta, C_j) \cdot \varepsilon^{\eta_j}$$

Enfin, dans ce type d'analyse, la variance de l'erreur résiduelle est présumée être proportionnelle au carré de la concentration prédite (modèle à coefficient de variation constant), tel qu'utilisé d'ailleurs pour la modélisation classique et la méthode à variabilité simple.

Autres techniques de modélisations

Tel que souligné précédemment, dans la recherche du modèle optimal, l'utilisation pertinente de la covariable brûlure était capitale. Nous avons donc créé un groupe dit «total», incluant les patients avec brûlures et les patients sans brûlures. Cette approche a facilité la recherche du modèle optimal. En effet, plutôt que de comparer deux groupes de paramètres mesurés, il était nettement plus avantageux d'analyser l'influence du facteur «brûlure» sur tous les modèles possibles du groupe «total». L'analyse statistique en était grandement simplifiée et facilement interprétable. Une fois trouvé, le modèle dit «optimal» servait ensuite à remodeliser les deux sous-groupes : patients avec brûlures et patients sans brûlures grâce à l'astuce de Schnider et coll. mentionnée plus haut (39). Rappelons que : dans un premier temps, on modélise jusqu'à l'obtention du modèle final, optimal (modélisation à variabilité simple). Une fois les paramètres obtenus, ces données sont «fixées» dans la modélisation à variabilité mixte. Cette variation rend impossible la modification des paramètres préalablement calculés tout en permettant le calcul de la variation interindividuelle, exprimée en coefficient de variation, % CV.

RÉSULTATS

Quatorze patients ont participé à l'étude et ont été rassemblés en deux groupes distincts : sept patients avec brûlures et sept patients sans brûlures. Cependant, pendant la modélisation, nous avons réuni ces deux groupes en un seul ensemble dit «total» afin de mieux modéliser l'influence de la covariable «brûlure». Deux cent vingt quatre (224) échantillons veineux ont été prélevés et analysés, aucun n'a été rejeté.

Niveaux plasmatiques mesurés

Comme les niveaux de sédation ont fluctué, en essayant de s'adapter à la demande clinique, les niveaux plasmatiques ont été très variables. Afin de comparer les deux groupes, du moins en terme de niveaux sériques atteint pendant les perfusions, nous avons utilisé les niveaux plasmatiques mesurés à la 20^e et la 30^e minute. À ce moment de la thérapie, les niveaux sanguins étaient virtuellement stables et presque toujours à leur maximum, sauf quelques niveaux très transitoires de l'induction (Figure 4).

LÉGENDE DE LA FIGURE 4

La ligne centrale verticale exprime la médiane du groupe. Les limites latérales de la boîte expriment le 25^e percentile et le 75^e percentile. Les cercles représentent les valeurs extrêmes. La ligne pointillée verticale représente la moyenne du groupe.

Les médianes sont de : 1.735 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pour les patients sans brûlures et 1.725 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pour les patients avec brûlures. Les moyennes sont de : 1.836 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pour les patients sans brûlures et 1.808 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ pour les patients avec brûlures.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (Test de t = 0.129).

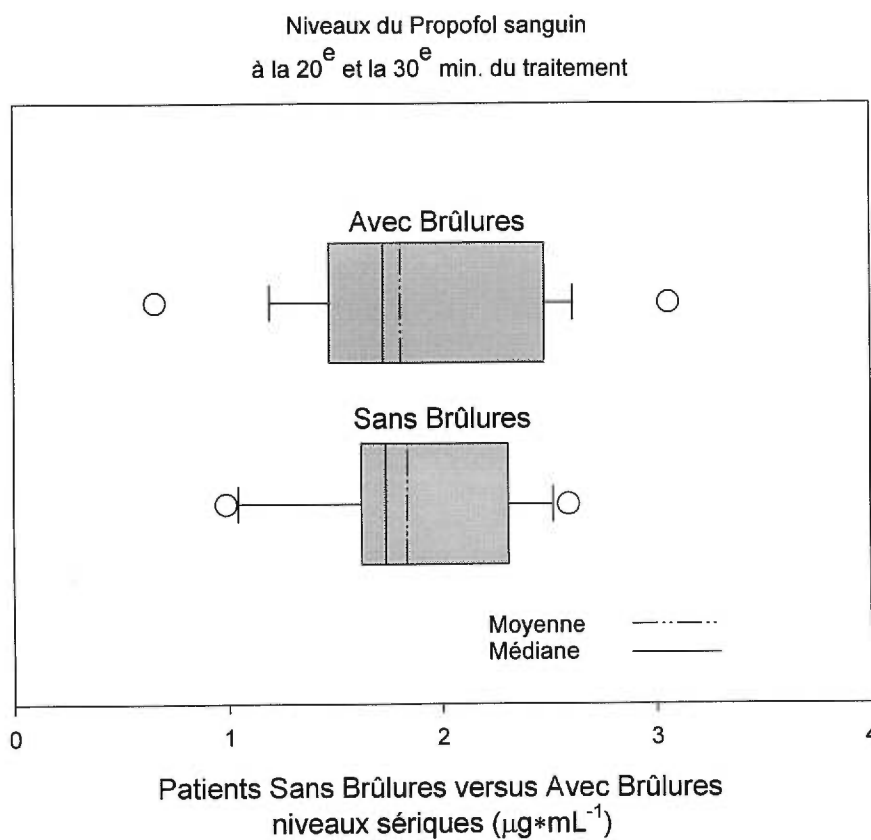


Figure 4 : Comparaison des niveaux plasmatiques mesurés pour les deux groupes.

Nous observons qu'à cette période, entre la 20^e et la 30^e minute, les niveaux sanguins étaient très comparables. Comme les patients du groupe sans brûlures n'avaient pas reçu de prémédication sédatrice, il est remarquable que les niveaux plasmatiques soient si similaires. En effet, tous les patients avec des brûlures recevaient régulièrement des sédatifs et aucune de ces thérapies n'avait été modifiée ou cessée avant la perfusion de propofol.

Par ailleurs, notons que ces niveaux plasmatiques correspondent à des niveaux de sédation profonde (médiane à $1.7 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) (44), voire d'une anesthésie légère (17).

Analyse non compartimentale

Tel que mentionné précédemment, nous n'avons quantifié que quelques données de l'analyse non compartimentale : soit l'aire sous la courbe et le séjour moléculaire moyen intravasculaire (ou MRT, Mean Residence Time). Les deux groupes présentaient une médiane MRT similaire (198 min vs 213 min). On a noté une très grande variabilité dans les données, surtout pour le groupe des patients sans brûlures (Figure 5). Malgré tout, il a été impossible de dégager une différence significative entre les deux groupes (Test de Mann-Whitney, $U = 56$).

LÉGENDE DE LA FIGURE 5

La ligne centrale verticale exprime la médiane du groupe. Les limites latérales de la boîte expriment le 25^e percentile et le 75^e percentile. Les cercles représentent les valeurs extrêmes. La ligne pointillée verticale représente la moyenne du groupe.

Les médianes sont de : 198.9 minutes pour les patients sans brûlures et 213.6 pour les patients avec brûlures. Les moyennes sont de : 418.6 minutes pour les patients sans brûlures et 285 minutes pour les patients avec brûlures.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes (Test de Mann-Whitney, $U=56$).

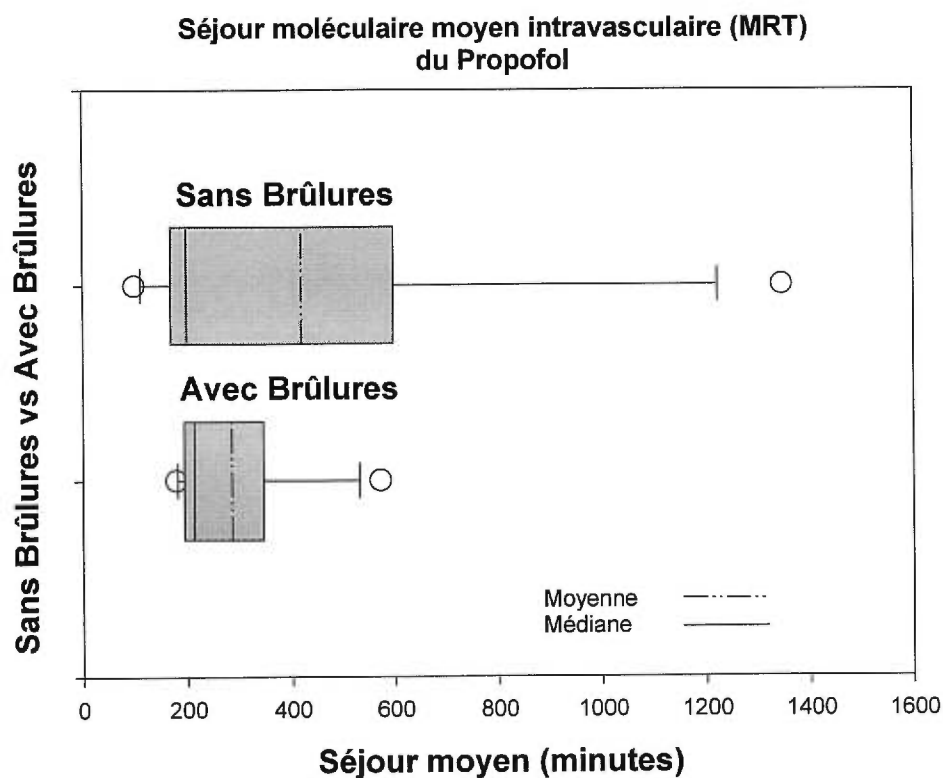


Figure 5 : MRT calculé pour les deux groupes

Analyse compartimentale

La cinétique du propofol, tant chez les patients avec brûlures que chez les patients sans brûlures s'adaptait mieux à un modèle à trois compartiments qu'à un modèle à deux compartiments (Tableaux 4, 5, 6). Les paramètres calculés correspondent aux données de la littérature scientifique sur la cinétique du propofol (17, 54). Les tableaux nous montrent une différence statistiquement significative entre les modèles à trois et à deux compartiments d'au moins $p < 0.0001$ (voir les tableaux).

Par ailleurs, nous avons pu démontrer que les deux groupes différaient nettement entre eux. Ainsi lorsque, dans le groupe «total», nous avons étudié l'impact de la covariable brûlure, nous avons pu chiffrer une nette différence entre les patients victimes de brûlures et les patients sans brûlures. Lorsqu'on comparait les deux groupes de malades, il y avait une différence pour tous les paramètres entre ces deux groupes (volume central, volumes de distribution, clairance métabolique et les autres flux de distribution). Cependant, ces différences paramétriques ne pouvaient être toutes qualifiées de «statistiquement significatives». C'est la principale méthode d'analyse choisie, modélisation à un seul groupe dit «total», qui a permis de quantifier ces différences typiques. Nous avons pu ainsi souligner que seuls les V_c , V_{d_2} et Cl étaient influencés par la covariable brûlure.

Toutes les différences jugées significatives étaient basées sur le test d'hypothèse (Likelihood Ratio Test) mentionné précédemment. La logique du test d'hypothèse veut que l'on teste l'hypothèse nulle, qu'il n'y a pas de différence entre les valeurs des paramètres malgré l'introduction d'une covariable dans le modèle. Or ce test d'hypothèse affirme, avec une différence d'au moins 7.879 de la fonction ciblée, que nous pouvons rejeter l'hypothèse nulle ($p < 0.005$) et conclure que l'introduction dans le modèle de la covariable testée démontre que cette covariable exerce un effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques estimés (35).

Le tableau des fonctions ciblées illustre aussi ces différences (Tableau 4). En effet, avant d'évaluer l'influence d'une covariable, la fonction ciblée était mesurée à -629.852 (modélisation VM, à trois compartiments). Après l'introduction dans le modèle de la covariable «brûlure», cette même fonction ciblée diminuait à -701.959. Et ce n'est qu'avec l'ajout des covariables «poids» sur Vd_2 et «masse maigre» sur Cld_R que la fonction s'abaissait à son niveau le plus bas à -729.887. Nous pouvons donc conclure sans hésitation que les deux groupes sont différents et que cette différence est attribuable essentiellement à la covariable «brûlure».

LÉGENDE DES TABLEAUX DE LA FONCTION CIBLÉE.

Les trois tableaux suivants illustrent le comportement de la fonction ciblée (*objective function*) selon le type de modélisation et selon l'inclusion ou non des covariables dites significatives.

Le Tableau 4 permet d'établir que pour ce groupe dit «total», la modélisation à trois compartiments s'ajuste mieux aux données qu'une modélisation à deux compartiments. Par ailleurs, l'inclusion des covariables «brûlure», «poids» et «masse maigre» améliore encore le modèle ($p < 0.0001$).

Le Tableau 5 témoigne du fait que pour ce groupe dit «sans brûlures», la modélisation à trois compartiments convient mieux aux données qu'une modélisation à deux compartiments ($p < 0.0001$).

Le Tableau 6 permet de révéler à son tour que pour le groupe dit «avec brûlures», la modélisation à trois compartiments répond mieux aux données qu'une modélisation à deux compartiments ($p < 0.0001$).

La fonction ciblée de NONMEM est une statistique de conformité d'un modèle à des données brutes : une basse valeur de la fonction ciblée implique une meilleure conformité. Des valeurs négatives sont possibles et n'ont pas de signification particulière. Fonction de certains postulats, la valeur de cette fonction objective est moins deux fois le logarithme de la probabilité (*Objective Function: -2 Log Likelihood*). La valeur de cette fonction n'a donc pas d'unité.

Tableaux des fonctions ciblées selon le groupe analysé

Valeur de la fonction ciblée (<i>objective function</i>) selon la modélisation pour le groupe «total» (La valeur de cette fonction n'a pas d'unité)			
	Classique	Variabilité simple	Variabilité mixte
2 compartiments	-123.457	-299.427	-483.159
3 compartiments (simple)	-212.792 *	-366.549 *	-629.852 *
3 compartiments avec covariables	-212.792	-525.044 *	-729.887 *

* différence statistiquement significative $p < 0.0001$ (khi-deux avec 1 degré de liberté). Ceci en *comparant avec le modèle précédent* dans la colonne. Exemple : -212.792 moins -123.457 donne -89.335 (khi-deux avec 1 degré de liberté), $p = 3.33 \text{ E-}21$ ou $p < 0.0001$ et moins.

Tableau 4 : Fonction ciblée, groupe «total».

Valeur de la fonction ciblée (<i>objective function</i>) selon la modélisation pour le groupe «sans brûlures» (La valeur de cette fonction n'a pas d'unité)			
	Classique	Variabilité simple	Variabilité mixte
2 compartiments	-36.257	-198.191	-243.720
3 compartiments (simple)	-62.707 *	-236.463 *	-311.749 *

* différence statistiquement significative $p < 0.0001$ (khi-deux avec 1 degré de liberté). Ceci en *comparant avec le modèle précédent* dans la colonne. Exemple : -62.707 moins -36.257 donne -26.45 (khi-deux avec 1 degré de liberté), $p = 2.704 \text{ E-}7$ ou $p < 0.0001$ et moins.

Tableau 5 : Fonction ciblée, groupe sans brûlures.

Valeur de la fonction ciblée (<i>objective function</i>) selon la modélisation pour le groupe «avec brûlures» (La valeur de cette fonction n'a pas d'unité)			
	Classique	Variabilité simple	Variabilité mixte
2 compartiments	-108.338	-213.33	-304.478
3 compartiments (simple)	-137.413 *	-266.67 *	-415.093 *

* différence statistiquement significative $p < 0.0001$ (khi-deux avec 1 degré de liberté). Ceci en *comparant avec le modèle précédent* dans la colonne. Exemple : -137.413 moins -108.338 donne -29.075 (khi-deux avec 1 degré de liberté), $p = 6.962 \text{ E-}8$ ou $p < 0.0001$ et moins.

Tableau 6 : Fonction ciblée, groupe avec brûlures.

Lorsqu'on étudie le tableau des valeurs cinétiques, on note que les trois méthodes de modélisation estiment des paramètres de volume central, de volumes de distribution périphérique, de clairance métabolique relativement similaires pour chaque groupe sauf pour le modèle à variabilité simple qui tend à calculer des volumes de distribution plus élevés.

Notons qu'avec la modélisation à variabilité mixte (VM), les volumes V_c (18.6L vs 40L), V_{d_2} (76.6L vs 155L) et la clairance Cl ($1.1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ vs $3.2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$) affichaient une différence d'au moins du double entre le groupe de patients sans brûlures et le groupe de patients avec brûlures (tableau 7). Avec la modélisation à variabilité simple (VS), les différences entre les deux groupes étaient significatives (voir le tableau 7). Toutes les différences jugées significatives étaient basées sur le test d'hypothèse (Likelihood Ratio Test) mentionné précédemment.

Tant pour la méthode VM que pour la modélisation VS, les covariables ayant une influence sur le modèle final ont été les mêmes. Les covariables examinées ont été les suivantes : l'âge, le sexe, le poids, la grandeur, la surface corporelle totale, la masse maigre, le pourcentage de surface corporelle brûlée et l'indice de masse corporelle. Le travail de modélisation a été facilité par l'utilisation du sous programme «*GAM covariate analysis...*». Toutes les suggestions proposées par ce procédé ont d'abord été utilisées et vérifiées. Néanmoins nous avons testé l'influence de presque toutes les covariables mais aucune autre ne s'est révélée significative (tel que prévu par la recherche GAM). Ainsi nous pouvons conclure que seules les propositions du sous programme «GAM» ont été productives et seulement quelques-unes d'entre elles ont atteint le seuil de signification $p < 0.005$. L'inclusion des covariables brûlure vs non-brûlure sur les paramètres V_c , V_{d_2} et Cl , de la covariable poids sur le paramètre V_{d_2} et de la covariable masse maigre sur le paramètre Cl_{dR} s'est révélée significative. Ajoutons que seuls les modèles additifs simples étaient productifs pour l'estimation des paramètres du modèle final. Aucune fonction additive complexe n'a pu être démontrée comme significative.

LÉGENDE DU TABLEAU 7

Ce tableau résume tous les résultats du modèle optimal et final. Ce modèle est le même pour la modélisation à variabilité simple et à variabilité mixte. Ce modèle atteste l'influence des covariables dites significatives : «brûlure» sur V_c , V_{d_2} et Cl , «poids» sur V_{d_2} et «masse maigre» sur Cl_{d_R} .

Les volumes, les clairances et le pourcentage du coefficient de variation (CV %) sont les mesures estimées par NONMEM. Toutes les autres valeurs ne sont que des quantités déduites de ces mesures : $V_{d_{SS}}$, coefficients fractionnés, exposants, demi-vies et microconstantes.

Les deux dernières lignes du tableau illustrent la performance obtenue avec ce modèle final. Nous notons un biais variant entre 0.055 % et 0.078 %, pour la modélisation à variabilité mixte et à variabilité simple. Nous pouvons aussi observer que la précision du modèle est très acceptable, variant entre 22 % et 29 % pour la modélisation à variabilité mixte et à variabilité simple.

Pour le modèle classique nous avons utilisé la moyenne géométrique des paramètres individuels. L'influence des covariables n'était pas mesurable par cette modélisation. Les paramètres dérivés ont été calculés comme précédemment.

Remarquons enfin que les paramètres Volumes, la clairance métabolique et les flux de distribution périphérique (V_{d_2} , V_{d_3}) sont des valeurs estimées. Toutes les autres mesures du tableau sont des paramètres calculés à partir des paramètres précédents (V_c , V_{d_2} , V_{d_3} , Cl , Cl_{d_R} , Cl_{d_L})

Paramètres calculés	Modèle classique				Variabilité mixte				Variabilité simple			
	SB	C.V	GB	C.V	SB	C.V	GB	C.V	SB	C.V	GB	C.V
Volumes Litres												
Vc	24.6	70%	49.8	62%	18.6	77%	40.0	60%	35.6	69%	47.3	59%
Vd ₂	71.6	31%	166.0	40%	76.6	36%	155.0	38%	132.0	69%	231.0	50%
Vd ₃	1010.0	63%	1340.0	53%	1330.0	36%	1330.0	50%	2810.0	0%	2810.0	94%
Clairances L min ⁻¹												
Cl L min ⁻¹	0.9	57%	2.2	40%	1.1	43%	3.2	31%	0.8	56%	2.4	31%
Cl _R L min ⁻¹	2.3	67%	2.8	17%	2.0	64%	3.0	22%	2.4	60%	3.6	27%
Cl _L L min ⁻¹	1.0	71%	1.2	33%	1.5	59%	1.5	51%	1.6	50%	1.6	34%
Param. Dérivés												
Vd _{ss} Litres	1106		1556		1425		1525		2978		3088	
Coeff. Fractionné												
A	0.8933		0.9328		0.9510		0.9560		0.9272		0.9510	
B	0.1001		0.0626		0.0440		0.0410		0.0674		0.0470	
C	0.0066		0.0047		0.0050		0.0030		0.0054		0.0030	
Exposant												
α min ⁻¹	0.1914		0.1316		0.2572		0.2014		0.1459		0.1671	
β min ⁻¹	0.0136		0.0088		0.0143		0.0116		0.0088		0.0079	
γ min ⁻¹	0.0005		0.0006		0.0005		0.0008		0.0002		0.0003	
Demi-vie minutes												
t ½ α min.	3.6		5.3		2.7		3.4		4.8		4.1	
t ½ β min.	51.0		79.1		48.6		59.9		79.2		88.0	
t ½ γ min.	1482.7		1247.9		1497.0		913.1		3663.1		2096.3	
Microconstante												
k ₁₀ min ⁻¹	0.0382		0.0442		0.0581		0.0790		0.0235		0.0501	
k ₁₂ min ⁻¹	0.0935		0.0558		0.1054		0.0760		0.0683		0.0759	
k ₁₃ min ⁻¹	0.0407		0.0233		0.0817		0.0380		0.0441		0.0332	
k ₂₁ min ⁻¹	0.0321		0.0167		0.0256		0.0196		0.0184		0.0155	
k ₃₁ min ⁻¹	0.0010		0.0009		0.0011		0.0011		0.0006		0.0006	
Performance												
Biais	0.290		-0.206		-0.055		0.064		-0.078		-0.012	
Précision	0.340		0.293		0.286		0.228		0.291		0.266	

Tableau 7 : Paramètres cinétiques estimés et calculés du modèle optimal et final.

La figure 6 illustre l'ajustement du modèle final, avec covariables, aux éléments observés. Cette illustration résume, en un tableau de neuf figures, l'ajustement du modèle dit «final» selon une modélisation à variabilité simple, une modélisation à variabilité mixte et aussi l'ajustement d'une modélisation individuelle classique.

Dans ce dernier type de modélisation, modélisation classique, on peut remarquer une précision élevée de l'ajustement. Signalons par exemple la précision obtenue selon ce type de modélisation dans l'ajustement du modèle individuel aux données du patient avec brûlures no 112 (voir la grande figure 6). La précision a été maximale chez ce patient, une précision chiffrée à 4.8 %. Même la pire performance pour ce type de modélisation reste étonnante (relative aux modélisation VM et VS): pour le patient sans brûlures no 11, la précision est calculée à 22.8 %. La modélisation classique, ici illustrée, utilise la moyenne des paramètres individuels de chaque patient pour inférer un modèle applicable à un ensemble d'individus. Ce type de représentation est toujours affecté par les valeurs extrêmes. Pour limiter ces inconvénients il est d'usage d'utiliser une moyenne géométrique des paramètres estimés pour chaque individu. La modélisation classique donne de meilleurs résultats apparents puisque l'analyse n'est limitée qu'à un seul individu à la fois, d'où la précision remarquable.

A l'opposé, la modélisation de population (VM et VS) affiche une performance globale néanmoins acceptable. Les pourcentages de précision, entre le meilleur et le pire ajustement, ont varié entre 14.6 % et 80.3 % (ajustement entre les données plasmatiques brutes et le modèle prédit par l'analyse) pour la variabilité mixte et entre 22.8 % et 59.7 % (ajustement entre les données plasmatiques brutes et le modèle prédit par l'analyse) pour la variabilité simple.

LÉGENDE DE LA FIGURE 6

Cette figure est composée de 9 courbes individuelles.

Nous illustrons trois types de modélisation : modélisation de population à variabilité mixte, modélisation de population à variabilité simple et modélisation individuelle classique.

Nous avons choisi trois patients par type de modélisation afin de résumer l'ensemble des données (du meilleur vers le pire). Nous présentons le patient, avec ou sans brûlures, affichant la meilleure performance de modélisation, la performance médiane ou encore la pire performance.

	Variabilité Simple	Variabilité Mixte	Classique
Meilleure performance	Patient no 2	Patient no 104	Patient no 112
Performance médiane	Patient no 107	Patient no 10	Patient no 10
Pire performance	Patient no 1	Patient no 1	Patient no 11

Les sept patients sans brûlures portent des numéros qui varient entre 1 et 14. Les sept patients avec brûlures sont numérotés entre 101 et 114.

Les échelles des figures sont : le temps en minutes en abscisse, et le logarithme de la concentration en ordonnée. Entre parenthèses, le pourcentage inscrit est celui de la performance du modèle final. Rappelons enfin que les lignes en traits pleins représentent le modèle prédit par l'analyse (individuelle pour la modélisation classique et du groupe pour la modélisation à variabilité mixte ou à variabilité simple), les points désignent les données plasmatiques recueillies pour chaque patient durant cette recherche.

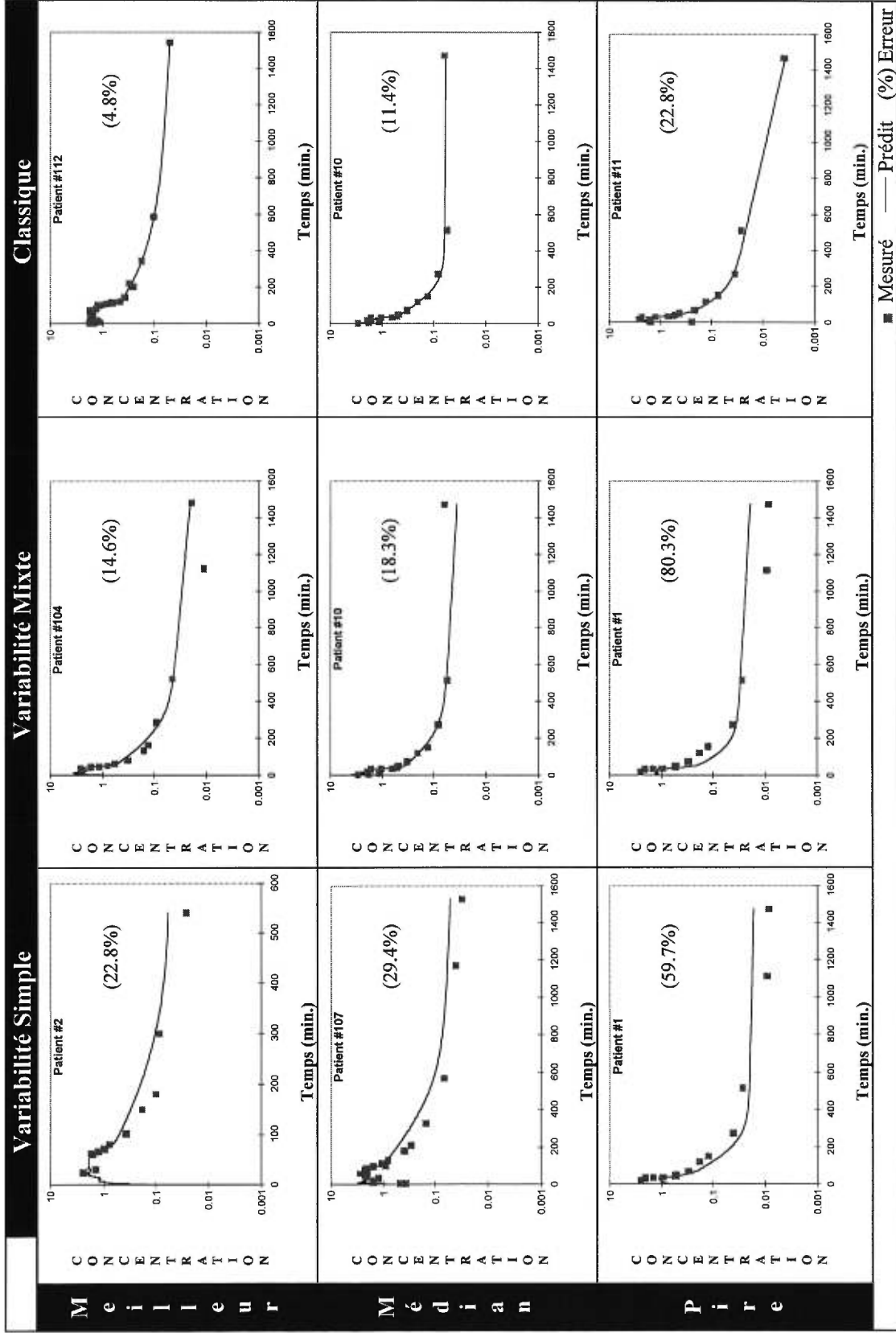


Figure 6 : Ajustement du modèle final aux données observées, selon modélisation.

Liaison protéique

La mesure de la liaison protéique du propofol donne les résultats suivants : pour le groupe de patients sans brûlures, la fraction libre de propofol est de 0.641 % (\pm 0.292 %) et pour le groupe de patients avec brûlures, cette valeur se chiffre à 0.496 % (\pm 0.280%). La différence entre les deux groupes est non significative (test de t : 0.952, 12 degrés de liberté). À la figure 7, nous présentons un résumé des données obtenues de la liaison protéique.

LÉGENDE DE LA FIGURE 7

La ligne centrale verticale exprime la médiane du groupe. Les limites latérales de la boîte expriment le 25^e percentile et le 75^e percentile. Les cercles représentent les valeurs extrêmes. La ligne pointillée verticale représente la moyenne du groupe.

Les médianes sont de 0.560 % pour les patients sans brûlures et de 0.490 % pour les patients avec brûlures. Les moyennes sont de 0.641 % pour les patients sans brûlures et de 0.496 % pour les patients avec brûlures.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

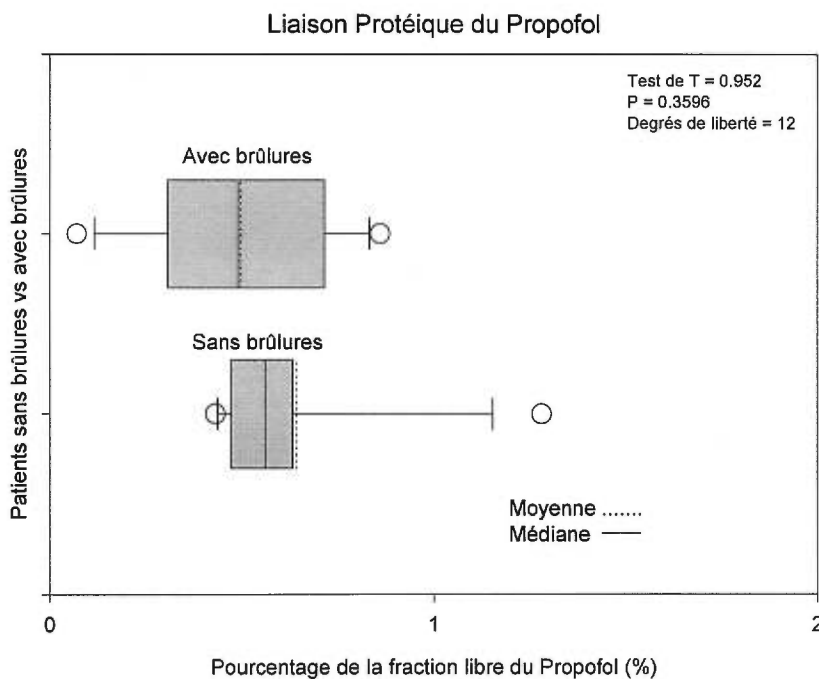


Figure 7 : Liaison protéique du propofol.

Simulations et comparaison historique

Pour illustrer les différences entre nos paramètres estimés et les valeurs publiées dans la littérature courante pour des patients adultes, nous avons utilisé NONMEM dans sa fonction simulation. En fixant les paramètres connus, nous avons pu quantifier la performance de ces modèles avec nos propres données. Nous voulions prouver par cette démarche que les cinétiques connues correspondaient bien à notre groupe témoin, alors que ces mêmes paramètres dépeignaient plutôt mal le comportement cinétique du propofol chez notre population de patients avec brûlures. Pour établir une telle comparaison, nous avons utilisé les paramètres de la pharmacocinétique du propofol mesurés par Tackley et coll.(50).

Dans une étude publiée en 1995, Coetzee et coll. avait comparé ces mêmes paramètres (Tackley) à deux autres groupes de paramètres déjà connus, ceux de Marsh et coll. et ceux de Dyck et coll. (12). Pour démontrer la supériorité d'un groupe de paramètres sur un autre groupe, Coetzee et coll. ont opposé les données prédites par les modèles paramétriques aux valeurs plasmatiques mesurées cliniquement. Le propofol était perfusé au moyen d'une pompe, mais l'exécution de la perfusion était commandée par ordinateur. L'un des trois groupes de paramètres servait (au hasard) à l'administration de l'anesthésie, exclusivement intraveineuse, assistée par ordinateur. Les paramètres de Tackley et coll. ont été retenus parce que, dans ce travail de Coetzee et coll., le groupe de paramètres de Tackley affichait la meilleure performance de l'étude.

Le tableau qui suit (tableau no 8) met en évidence le fait que les paramètres décrits par Tackley et coll. correspondent bien à ceux de notre population de patients sans brûlures (SB). En effet la performance globale, du modèle final de notre étude et des paramètres de Tackley, jugée par la médiane des résultats, est de 28.6 % pour notre travail et de 30.8 % pour les paramètres de Tackley. Donc une évidente correspondance entre ces deux modèles. Cette remarque s'applique aussi à toutes les valeurs de performance calculées pour les deux modélisations (Tackley et notre étude) du 10^e percentile au 90^e percentile.

Si les paramètres de Tackley décrivent très bien la cinétique du propofol chez notre population de patients sans brûlures, il semble en être autrement pour la cinétique de nos patients avec brûlures. Ainsi notre modélisation finale affiche une performance dans la précision de 22.8 % pour cette population (GB). Les paramètres publiés par Tackley s'ajustent moins bien à la cinétique de nos patients avec des brûlures (GB), la performance étant de 47.1 %. Le biais noté par la modélisation de ces paramètres est aussi marqué : 6.3 % pour l'étude actuelle et 47.2 % pour l'utilisation des paramètres de Tackley.

Les figures 8 et 9 témoignent des différences entre ces deux groupes de paramètres. La figure 8 démontre l'ajustement du modèle de Tackley et de notre modèle aux données mesurées dans notre travail chez un patient avec brûlures (patient no 6). La deuxième figure (figure 9) illustre le même fait chez un patient sans brûlures (patient no 9). Les patients choisis ont été ceux dont la performance de la modélisation s'approchait le plus de la performance médiane globale de chaque groupe. Alors que pour les patients sans brûlures l'ajustement du modèle de Tackley semble très recevable, la performance de ces mêmes paramètres laisse à désirer pour les patients avec brûlures. On peut noter en effet que chez ces derniers, les paramètres de Tackley tendent à surestimer le niveau plasmatique réel. Ceci s'explique aisément avec les volumes de distribution élevés, chez les patients avec des brûlures (GB), qui ont été estimés dans notre étude.

LÉGENDE DU TABLEAU 8

Nous avons comparé l'utilisation des paramètres de Tackley et coll. et les paramètres estimés dans cette étude. Les deux groupes, patients avec des brûlures et patients sans brûlures, ont été soumis à ces paramètres.

Comme point de comparaison, nous nous servons de la médiane de la performance (50 %) calculée.

NONMEM réfère à l'utilisation du modèle final en modélisation à variabilité mixte appliquée aux deux groupes. Tackley réfère aux paramètres publiés par Tackley et coll.

PE : représente l'erreur de performance, mesure de biais.

APE : représente l'erreur absolue de la performance, mesure de précision.

50 % : représente la médiane de la performance totale, exprimée en décimales

Comparaison des performances entre les paramètres obtenus dans notre étude et les paramètres publiés par Tackley et coll.

	10%	25%	50%	75%	90%
NONMEM SB					
PE :	-0.5879	-0.3357	<u>-0.0549</u>	0.2545	0.541
APE :	0.0371	0.1138	<u>0.286</u>	0.5232	0.8022
Tackley SB					
PE :	-0.6251	-0.353	<u>-0.0986</u>	0.2188	0.6081
APE :	0.0453	0.1305	<u>0.3088</u>	0.5236	0.8728
NONMEM GB					
PE:	-0.415	-0.1585	<u>0.0636</u>	0.3466	0.7667
APE:	0.0182	0.0879	<u>0.2284</u>	0.4442	0.825
Tackley GB					
PE:	-0.7564	-0.6447	<u>-0.4719</u>	-0.3308	-0.1729
APE:	0.1848	0.3328	<u>0.4719</u>	0.651	0.756

Tableau 8 : Performances : Tackley et étude actuelle vs les deux groupes de patients

LÉGENDE DES FIGURES 8 ET 9

Modélisation Tackley et étude actuelle chez un patient avec brûlures et un patient sans brûlures.

L'ordonnée exprime la concentration sérique du propofol sur une échelle logarithmique. L'abscisse représente le temps en minutes. Les lignes en traits pleins représente la modélisation prédite pour les patients 6 et 9 selon l'étude actuelle. Les lignes en pointillés décrivent la modélisation selon Tackley.

Dans l'encadré supérieur, on affiche l'erreur absolue de performance pour le groupe soumis à une modélisation Tackley, de même que l'erreur absolue de performance pour un individu en particulier. Les patients choisis ont été ceux dont la performance de la modélisation s'approchait le plus de la performance médiane globale de chaque groupe.

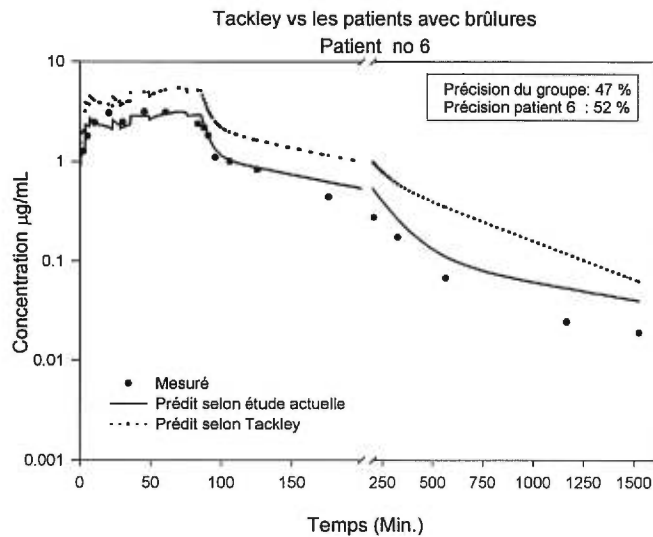


Figure 8 : Modélisation Tackley et étude actuelle chez un patient avec des brûlures.

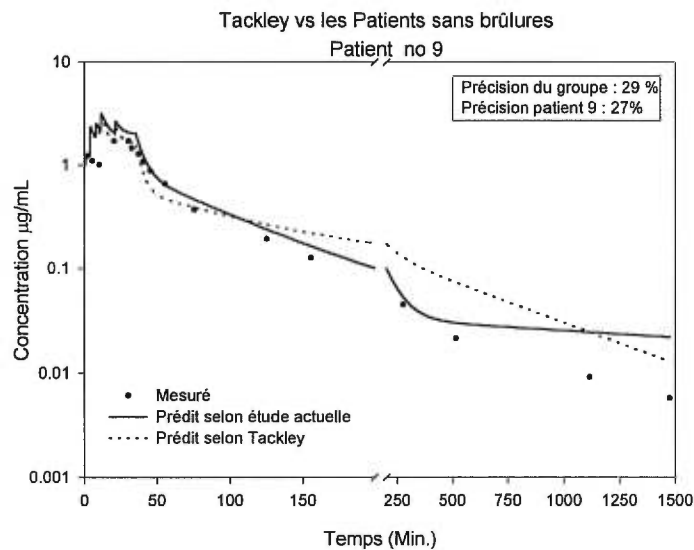


Figure 9 : Modélisation Tackley et étude actuelle chez un patient sans brûlures.

Que les valeurs estimées dans notre étude soient différentes de celles déjà publiées dans la littérature scientifique n'est pas sans intérêt puisque de plus en plus de perfusions intraveineuses de médicaments se font au moyen d'une pompe à perfusion assistée par ordinateur (21, 51, 12). Cette technologie utilise des modèles pharmacocinétiques moyens ou encore de population. Or, bien que très utile, cette méthode d'administration génère des niveaux sériques partiellement prévisibles. Le degré d'imprécision varie entre 20 et 30 % au mieux et peut même s'étendre jusqu'à un maximum de 50 à 60 %, seuils encore cliniquement acceptables.

Pour réduire l'imprécision, il faut que la population ciblée cliniquement par les perfusions par ordinateur et la population qui a permis de dériver les paramètres soient semblables (12). Gustaffsson et coll. ont démontré ce point de façon convaincante. En trois étapes, ils ont soumis des rats à des perfusions assistées par ordinateur et ont raffiné à mesure leur modèle pharmacocinétique. À la troisième étape, ils enregistraient une médiane de précision de 15 % et une médiane de biais de 0 % (53).

Nous pouvons conclure, de cette comparaison historique, que les paramètres estimés dans notre étude s'approchent des valeurs publiées tant pour le groupe témoin sans brûlures (SB) que pour le groupe cible avec brûlures (GB). Néanmoins cette correspondance est surtout valide pour les valeurs estimées pour l'ensemble des patients sans brûlures. Les paramètres estimés pour le groupe cible avec brûlures s'éloignent des valeurs publiées de façon cliniquement et statistiquement significative.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Différents types de médicaments ont été utilisés avec succès chez les patients souffrant de brûlures. En Amérique du Nord, les changements de pansements et la détersion des plaies se font normalement sous sédation intraveineuse seule, parfois sous anesthésie générale. L'arrivée du propofol pourrait faciliter ces actes thérapeutiques. Le propofol, bien connu des anesthésistes, a été peu utilisé et étudié chez ces patients. Notre travail voulait donc décrire la pharmacocinétique de ce médicament dans son utilisation chez les patients victimes de brûlures en la comparant à la cinétique de patients sans brûlures.

D'abord, concernant la liaison protéique du propofol, nous savons qu'elle atteint 97 % à 99 % tant chez l'adulte en santé que chez le patient souffrant de cirrhose (40) et chez le vieillard (41). De plus, cette liaison se fait avec l'albumine et les érythrocytes (42). Or, chez les patients avec brûlures, on note une hypoalbuminémie marquée et constante, tant pendant la phase aiguë, correspondant à la première semaine post traumatisme, que pendant la phase de convalescence (43). Avec cette diminution du taux plasmatique de l'albumine, on pouvait anticiper une augmentation de la fraction libre du propofol. Les données de notre étude montrent que la liaison protéique est très marquée ($\approx 99.5\%$) mais elles soulignent de plus qu'il n'y a pas de différence évidente entre les deux groupes étudiés. Après entente avec le comité d'Éthique de l'Hôtel-Dieu de Montréal, nous avons opté pour limiter le nombre d'analyses sanguines (touchant surtout le groupe cible GB). Aucune mesure plasmatique de l'albumine n'a donc été effectuée pour les deux groupes de patients (GB et SB).

Notre projet utilisait le propofol à des niveaux thérapeutiques dits «sédatifs». Nous utilisons l'échelle de Ramsay comme guide (Appendice 2) et tentions de maintenir un niveau de sédation entre 4 et 5 de cette échelle. Et comme mentionné précédemment dans le chapitre sur les résultats, les niveaux sériques ont été très variables pendant la période de perfusion. Malgré tout, pendant la période principale du geste thérapeutique, le changement de pansement pour le groupe GB et la coloscopie pour le groupe SB, les niveaux plasmatiques des deux groupes ont été similaires (voir figure 4, page 27).

Nous avons été troublés par le fait que les niveaux sanguins du propofol étaient mesurés uniquement sur du sang veineux. Tel que nous l'avons précisé précédemment, le Comité d'Éthique de la recherche n'acceptait pas à l'époque (1994) l'utilisation d'un cathéter intra-artériel pour ce type de mesure. Néanmoins, Chiou en 1989 avait clairement démontré les avantages dans la modélisation des mesures pharmacocinétiques sur le sang artériel (45). Depuis, d'autres auteurs ont mis en évidence les bénéfices d'une telle approche (12). Wang insiste même sur le fait que l'échantillonnage artériel est nettement plus approprié pour les études pharmacologiques du propofol (46). Dans cette dernière étude, le propofol a été administré selon une technique en paliers décroissants sur une période de 40 minutes pendant une anesthésie générale aux halogénés. Ils ont conclu que l'échantillonnage veineux, bien que simple et pratique, n'offrait pas une bonne estimation des concentrations artérielles pour les études cinétiques du propofol.

Nous avons anticipé que les changements physiologiques notés chez nos patients victimes de brûlures influeraient sur la pharmacocinétique du propofol (47). Nous voulions donc comparer nos résultats avec ceux de Galizia et coll. (16). Ces derniers avaient noté une courte demi-vie de distribution rapide ($T_{1/2\alpha}$), un volume de distribution total abaissé et une chute de la clairance métabolique chez les patients avec des brûlures. Nous avons essentiellement trouvé l'inverse. Comme notre travail était exprimé en terme de volume de distribution (V_c , V_{d2} , V_{d3}), de clairance métabolique (Cl) et de flux de distribution périphérique (Cl_{dR} , Cl_{dL}), il nous est impossible de dire si les dissemblances entre les paramètres dérivés témoignent d'une différence statistiquement significative. Néanmoins voici nos résultats comparés aux données de Galizia et coll. D'une part, la $T_{1/2\alpha}$ (paramètre dérivé) de nos patients avec brûlures (GB) était légèrement plus longue que chez nos témoins (SB) (3.4 minutes vs 2.7 minutes). Galizia et coll. avaient noté de plus que la $T_{1/2\gamma}$ était plus longue chez les patients avec brûlures, alors que notre travail conclut à l'opposé : chez les patients souffrant de brûlures, la $T_{1/2\gamma}$ est de 913 minutes et, chez les témoins, elle est de 1 497 minutes. L'étude française établissait enfin que la clairance métabolique était réduite chez leur population de patients avec des brûlures. Encore une fois, notre travail arrive à

une conclusion opposée : la clairance métabolique du groupe témoin a été mesurée à $1.1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (CV% 43 %), alors que celle du groupe de patients avec des brûlures a été estimée à $3.2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (CV % 31 %), $p < 0.0001$ (voir Tableau 7, page 36) .

Comment expliquer ces différences ? Les deux études partageaient certaines similitudes : 8 patients avec des brûlures (étude de Galizia et coll.) vs 7 patients pour notre étude et une surface brûlée totale moyenne de $22.7 \pm 10.9 \%$ (étude de Galizia et coll.) versus $24.57 \pm 6.8 \%$ pour notre travail. Cependant, notre étude consistait en l'administration d'une perfusion d'au moins trente minutes, par opposition à l'administration d'un bolus unique de propofol pour l'étude française. De plus, notre échantillonnage sanguin était réparti sur 24 heures alors que le groupe de Galizia a limité sa période d'analyse à six heures postinjection. Campbell et coll. ont déjà démontré un lien de corrélation entre la période d'échantillonnage, d'une part, et la $T_{1/2}$, le V_{dss} et la clairance métabolique du propofol, d'autre part (14). Alors qu'une période d'échantillonnage prolongée estimait des demi-vies terminales longues, elle tendait aussi à réduire les mesures de la clairance métabolique. Dans notre étude, les valeurs de la CI étaient très élevées pour le groupe de patients avec des brûlures, même après 24 heures d'échantillonnage.

Notons que ces niveaux «d'hypermétabolisme» ne sont pas inhabituels chez les patients avec des brûlures (43). Cette phase hypermétabolique, débutant environ 48 heures post trauma, est associée à un catabolisme protéique, une lipolyse, une uréogénèse et une néoglucogénèse accélérée. Mais alors que certains médicaments sont difficilement métabolisés chez les patients avec des brûlures (48) ; d'autres, au contraire, semblent être éliminés plus aisément (7). En effet, Martyn et coll. ont démontré que le diazepam était difficilement transformé chez les patients avec des brûlures et que son administration répétée pouvait engendrer des niveaux sanguins élevés de façon prolongée (48). Par ailleurs, le même groupe a publié un travail sur l'utilisation du lorazepam chez cette même population de patients et a clairement établi une augmentation de la clairance du lorazepam (7).

Ces différences seraient attribuables aux différents types de métabolisme hépatique. Ainsi les médications, tel le diazepam, métabolisées par les cytochromes oxydases P-450, soit une réaction de phase I, sont hautement touchées, alors que les molécules métabolisées par conjugaison, ou métabolisme de phase II, sont rarement affectées par le traumatisme de la brûlure (exemple, le lorazépam). Nous observons ce même phénomène dans notre travail. Nous avons choisi un échantillon de patients avec des brûlures en phase hypermétabolique et ayant une surface corporelle brûlée d'au moins 15 %, ce qui est considéré comme le trauma minimal pour manifester de l'hypermétabolisme (18). Nous savons aussi que le propofol est métabolisé essentiellement par le foie selon des mécanismes de phase II (49). Nous pouvons vraisemblablement conclure comme Martyn et coll. au sujet du lorazépam : les changements physiologiques liés aux brûlures ne modifient en rien la capacité hépatique de glucuronider le propofol (7).

Il faut donc s'interroger sur l'interprétation à donner d'une clairance métabolique estimée à $3.2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$. De telles valeurs ne sont pas inattendues pour le propofol. Plusieurs auteurs ont documenté des données similaires, $> 1.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (14, 40, 61). De tels estimés, plus grands que le débit hépatique total, présupposent un métabolisme extrahépatique pour le propofol. La limite supérieure pour le débit hépatique total chez l'adulte, pendant l'anesthésie, est de $1.5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ (40, 63).

Pour documenter le métabolisme extrahépatique du propofol, Veroli et coll. ont étudié le métabolisme de ce médicament chez dix patients devant subir une transplantation hépatique (57). Ils ont comparé ce groupe de malades à un groupe témoin composé de patients devant être opérés pour une chirurgie intra-abdominale extrahépatique. Une dose bolus unique de propofol a été administrée aux patients du groupe greffe hépatique 5 minutes après le début de la phase anhépatique. Les patients du groupe témoin ont reçu aussi une dose bolus unique, 60 minutes après le début de l'induction de l'anesthésie. Ces auteurs ont pu témoigner qu'il n'y avait pas de différence dans le métabolisme du propofol entre les deux groupes.

L'hypothèse d'un métabolisme pulmonaire du propofol a été soulevée par Kanto et coll. (59). Or Gray et coll., Le Guellec et coll. et aussi Raoof et coll. ont montré que la source du métabolisme extrahépatique était probablement le rein (58, 60, 64). Par exemple, Gray et coll. arrivaient à la conclusion que le métabolisme extrahépatique n'était pas d'origine pulmonaire en démontrant que les concentrations plasmatiques artérielles du propofol n'étaient jamais inférieures aux concentrations sanguines mesurées sur du sang veineux mixte (voie veineuse centrale) (58).

Donc, chez les « grands brûlés », le métabolisme extrahépatique et l'hypermétabolisme associé à ce trauma pourrait expliquer des valeurs de clairance métaboliques estimées à $3.2 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$.

La modélisation non compartimentale dans l'analyse de nos données ne donne pas des résultats aussi évidents que la modélisation compartimentale. Le séjour moyen d'une molécule (MRT) est similaire pour les deux groupes, mais le nombre de patients dans les deux groupes est trop restreint pour minimiser l'erreur bêta. En outre, la moyenne du MRT des patients sans brûlures est largement influencée par une donnée extrême. Les médianes sont peut-être plus représentatives des valeurs centrales des deux groupes. Soulignons enfin que le logiciel NCOMP utilisé, ne permettait que le calcul du MRT. L'utilisation de perfusions complexes dans notre travail nous empêchait de mettre à profit certaines capacités de NCOMP, pour calculer le V_{dss} et la clairance par exemple.

Nous avons commenté plus haut le travail de Galizia et coll. Plus récemment, Murat et coll. analysaient la cinétique du propofol chez des enfants d'un à trois ans souffrant de légères brûlures, c'est-à-dire 12 % et moins de la surface corporelle atteinte, pendant la phase aiguë du trauma, dans les premières 48 heures (19). Ils ont calculé un MRT moyen de 188 ± 85 minutes, une clairance métabolique de $0.48 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (équivalent à $3.36 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ chez un adulte de 70 kg) et un V_{dss} de $8.09 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ (soit l'équivalent de 567 L pour un adulte de 70 kg). Ces données s'apparentent à celles qui sont observées dans le présent travail. En effet, nous avons calculé le MRT, pour nos groupes de patients sans brûlures et avec brûlures, à 198 et 213 minutes respectivement et nous

avons obtenu une clairance chez nos patients victimes de brûlures de $3.2 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$. Néanmoins, nos estimations du V_{dss} pour les deux groupes étaient au moins trois fois la valeur mesurée chez ce groupe d'enfants, soit 1425 L et 1525 L.

Nous pouvons conclure ce mémoire en soulignant que l'analyse pharmacocinétique du propofol chez les patients étudiés a démontré qu'il y avait une nette différence entre le groupe de patients avec des brûlures et le groupe de patients sans brûlures. Bien qu'il y ait eu d'autres covariables d'influence, le facteur principal de la variation entre les deux groupes est demeuré la covariable «brûlure».

APPENDICES

Appendice 1 : Perfusion complexe et NONMEM.

NONMEM permet, à l'aide du sous programme NMVCLDRG, d'utiliser des perfusions complexes dans l'analyse de la cinétique.

- Une perfusion dite simple a l'allure suivante :

9999	0		
	0.0000	91.03333	67.80000
9999	9999	0	

- ◆ 9999 0 constitue le code du début de la perfusion.

0.0000 Début de la perfusion à 0 minute.

91.0333 Fin de la perfusion à 91.0333 minutes.

□□□8000□ Taux de la perfusion (67.8 unités par minute).

- ◆ 9999 9999 0 constitue le code de la fin de la perfusion.

- Une perfusion dite complexe a plutôt l'allure suivante :

9999	0		
	0	0.5	214.32
	0.5	0.6167	36.085714
	0.6167	0.8833	8.775
	0.8833	1.05	110.22
	1.05	1.2167	15
	1.2167	3.4667	7.817778
	3.4667	22.9333	5.852055
	22.9333	23.1833	7.8
	23.1833	23.35	92.1
	23.35	23.5167	12.3
	23.5167	61.0167	7.803733
	61.0167	61.0833	9
	61.0833	61.25	0.24
	61.25	62.0167	0
	62.0167	71.85	7.796897
	71.85	71.9667	7.971429
	71.9667	103.2833	4.686323
	103.2833	9999	0
9999	9999	0	

- ◆ 9999 0 constitue le code du début de la perfusion.

0.0000	Début de la perfusion à 0 minute.
0.5000	Fin de la perfusion à 0.5000 minutes.
214.32	Taux de la perfusion (214.32 unités par minute).
0.5000	Début de la nouvelle perfusion à 0.5 minutes.
0.6167	Fin de la nouvelle perfusion à 0.6167 minutes.
36.0857	Taux de la nouvelle perfusion (36.0857 unités par minute).

Et ainsi de suite.

- ◆ 9999 9999 0 constitue le code de la fin de la perfusion.

Appendice 2 : Échelle de sédation de Ramsay.

L'échelle de sédation de Ramsay 1974 a servi de guide d'évaluation de la sédation per-opératoire (52). L'échelle se développe de la manière suivante :

- 1. Anxieux et agité, ou impatient ou les deux.
- 2. Coopératif, orienté et tranquille.
- 3. Capable de répondre à des commandes simples.
- 4. Réponse rapide à un léger coup sur le front.
- 5. Réponse lente à un léger coup sur le front.
- 6. Aucune réponse à un léger coup sur le front.

Idéalement, nous tentions d'atteindre un niveau de sédation entre quatre et cinq sur cette échelle.

RÉFÉRENCES

1. Shafer SL. Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J. Clin. Anesth* 1993;5(suppl. 1):14s-21s.
2. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesthesia and Analgesia* 1987;66:1256-63.
3. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol infusions during general anesthesia. *Anesthesiology* 1988;69:348-56.
4. Galizia JP, Cantineau D, Selosse A, Crépy A, Scherpereel P. Essai comparatif du propofol et de la kétamine au cours de l'anesthésie pour bain des grands brûlés. *Ann Fr Anesth Réanim* 1987;6:320-3.
5. Choinière M, Melzack R, Rondeau J, Girard N, Paquin MJ. The pain of burns: characteristics and correlates. *Journal of Trauma* 1989;29(11):1531-9.
6. Kinsella J, Booth MG. Pain relief in burns: James Laing Memorial Essay 1990. *Burns* 1991;17(5):391-5.
7. Martyn JAJ, Greenblatt DJ. Lorazepam conjugaison is unimpaired in burn trauma. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43(3):250-5.
8. Osgood PF, Szyfelbein SK. Management of Pain. In: JAJ Martyn, editor. *Acute management of the burned patient*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 201-16.
9. Burns AM, Shelly MP, Park GR. The use of sedative agents in critically ill patients. *Drugs* 1992;43(4):507-15.
10. Carrasco G, Molina R, Costa J, Soler JM, Cabré L. Propofol vs Midazolam in short-, medium-, and long-term sedation of critically ill patients. A cost-benefit analysis. *Chest* 1993;103(2):557-64.
11. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, Robas-Gómez A, Cuenca-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med* 1997;25(1):33-40.
12. Coetzee JF, Glen JB, Wium CA, Boshoff L. Pharmacokinetic model selection for target controlled infusions of propofol: assessment of three parameter sets. *Anesthesiology* 1995;82(6):1328-45.
13. Shafer SL, Varvel JR, Aziz N, Scott JC. Pharmacokinetics of fentanyl administered by computer-controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1990;73:1091-102.
14. Campbell GA, Morgan DJ, Kumar K, Crankshaw DP. Extended blood collection period required to define distribution and elimination kinetics of propofol. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1988;26:187-90.

15. Vuyk J, Engbers FHM, Burm AGL, Vletter AA, Bovill JG. Performance of computer-controlled infusion of propofol: An evaluation of five pharmacokinetic parameter sets. *Anesthesia and Analgesia* 1995;81:1275-82.
16. Galizia JP, Imbenotte M, Dalmas S, Pommery J, Lhermitte M, Erb F. Étude pharmacocinétique du propofol chez le brûlé. *Ann Fr Anesth Réanim* 1989;8(Suppl.):R157.
17. White PF. Propofol. In: White PF, editor. *Textbook of Intravenous Anesthesia*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 111-52.
18. Martyn JAJ. Clinical pharmacology and therapeutics in burns. In: Martyn JAJ, editor. *Acute Management of the burned patient*. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1990: 180-200.
19. Murat I, Billard V, Vernois J, Zaouter M, Marsol P, Souron R, et al. Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1-3 years with minor burns. *Anesthesiology* 1996;84:526-32.
20. Raouf AA, van Obbergh LJ, Verbeeck RK. Propofol pharmacokinetics in children with biliary atresia. *Br J Anaesth* 1995;74(1):46-9.
21. Ausems ME, Vuyk J, Hug CC, Stanski DR. Comparison of a computer-assisted infusion versus intermittent bolus administration of alfentanil as a supplement to nitrous oxide for lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1988;68:851-61.
22. Viviani X, Guidon-Attali C, Granthil C, Martin C, François G. Anesthésie intraveineuse assistée par ordinateur: intérêt, méthode et application. *Ann Fr Anesth Réanim* 1993;12:38-47.
23. Veselis RA, Glass PSA, Dnistrian A, Reinsel R. Performance of computer-assisted continuous infusion at low concentrations of intravenous sedatives. *Anesth Analg* 1997;84:1049-57.
24. Victory RA, Pace NL, White PF. Propofol. An update. *Anesthesiology Clinics of North America* 1993;11(4):831-44.
25. White PF. Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Seminars in Anesthesia* 1988;VII(1):4-20.
26. Sebel PS. Propofol. *Current Reviews in Clinical Anaesthesia* 1992;12(14):113-20.
27. Bryson HM, Fulton BR, Faulds D. Propofol: An update of its use in anaesthesia and conscious sedation. *Drugs* 1995;50(3):513-59.
28. Kay NH, Sear JW, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *British Journal of Anaesthesia* 1986;58:1075-9.

29. Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, White M. Pharmacokinetics of propofol in female patients. Studies using single bolus injections. *British Journal of Anaesthesia* 1987;59:1103-10.
30. Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *British Journal of Anaesthesia* 1990;30:144-8.
31. Moritz F, Petit J, Kaeffer N, Oksenhendler G, Papion H, Hecketsweiler B, et al. Metabolic effects of propofol and flunitrazepam given for sedation after aortic surgery. *Br J Anaesth* 1993;70(4):451-3.
32. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-41.
33. Raemer DB, Buschman A, Varvel JR, Philip BK, Johnson MD, Stein DA, et al. The prospective use of population pharmacokinetics in a computer-driven infusion system for alfentanil. *Anesthesiology* 1990;73:66-72.
34. Laub PB. NCOMP - A Windows-based program for noncompartmental analysis of pharmacokinetic data (Ver 2.8). First ed. Philadelphia, 1995.
35. Beal SL, Sheiner LB. NONMEM user's guide (Ver IV, level 1.1). San Francisco: Regents of the University of California, 1989.
36. Mandema JW, Verotta D, Sheiner LB. Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. I Models for covariate effects. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1992;20(5):511-28.
37. Baumgartner M, baumgart@dma.epfl.ch. Une introduction à S-Plus. Lausanne, Suisse: EPFL, École Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1994.
38. Kataria BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea DL, Dubois MY, et al. The pharmacokinetics of propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994;80:104-22.
39. Schnider T, Gaeta R, Brose W, Minto C, Gregg KM, Shafer SL. Derivation and cross-validation of pharmacokinetic parameters for computer-controlled infusion of lidocaine in pain therapy. *Anesthesiology* 1996;84:1043-50.
40. Servin F, Desmots JM, Haberer JP, Cockshott ID, Plummer JL, Farinotti R. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988;69:887-91.
41. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *British Journal of Anaesthesia* 1988;60:146-50.
42. McCleane GJ, Fogarty DF, Waters CH. Factors that influence the induction dose of propofol. *Anaesthesia* 1991;46:59-61.

43. Kim C, Martyn JAJ. Altered pharmacology in burned patients. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 1987;1(3):649-61.
44. Barr J. Propofol: a new drug for sedation in the intensive care unit. *Int Anesthesiol Clin* 1995 Winter;33(1):131-54.
45. Chiou WL. The phenomenon and rationale of marked dependence of drug concentration on blood sampling site: implications in pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics (Part II). *Clin Pharmacokinetics* 1989;17(4):275-90.
46. Wang Y-P, Cheng Y-J, Fan S-Z, Liu C-C. Arteriovenous concentration differences of propofol during and after a stepdown infusion. *Anesth Analg* 1994;79:1148-50.
47. Martyn JAJ. Clinical pharmacology and drug therapy in the burned patient. *Anesthesiology* 1986;65:67-75.
48. Martyn JAJ, Greenblatt DJ, Quinby WC. Diazepam kinetics in patients with severe burns. *Anesth Analg* 1983;62:293-7.
49. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14C-propofol. *Xenobiotica* 1988;18(4):429-40.
50. Tackley RM, Lewis GT, Prys-Roberts C, Boaden RW, Dixon J, Harvey JT. Computer controlled infusion of propofol. *Br J Anaesth* 1989;62(1):46-53.
51. Maitre PO, Aulsems ME, Vozeh S, Stanski DR. Evaluating the accuracy of using population pharmacokinetic data to predict plasma concentration of alfentanil. *Anesthesiology* 1988;68:59-67.
52. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974 Jun 22;2(920):656-9.
53. Gustafsson LL, Ebling WF, Osaki E, Harapat S, Stanski DR, Shafer SL. Plasma concentration clamping in the rat using a computer-controlled infusion pump. *Pharm Research* 1992;9(6):800-7.
54. Langley MS, Heel R. Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic. *Drugs* 1988;35:334-72.
55. Hiyama DT, Griggs B, Mittman RJ, Lacy JA, Benson DW, Bower RH. Hypersensitivity following lipid emulsion infusion in an adult patient. *J Parenter Enteral Nutr* 1989;13(3):318-20.
56. Moneret-Vautrin DA, Laxenaire MC, Viry-Babel F. Anaphylaxis caused by anticremophor EL IgG STS antibodies in a case of reaction to althesin. *Br J Anaesth* 1983;55(5):469-71.
57. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992;68(2):183-6.

58. Gray PA, Park GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Shuker B, Simons PJ. Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. *Xenobiotica* 1992;22(1):105-14.
59. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 1989;17(5):308-26.
60. Le Guellec C, Lacarelle B, Villard PH, Point H, Catalin J, Durand A. Glucuronidation of propofol in microsomal fractions from various tissues and species including humans: effect of different drugs. *Anesth Analg* 1995;81(4):855-61.
61. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmonts JM. Pharmacokinetics and protein binding of propofol in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1988;69:887-91.
62. Richardson PDI, Withrington PG. Liver blood flow. I. Intrinsic and nervous control of liver blood flow. *Gastroenterology* 1981;81:159-73.
63. Gelman SI. Disturbances in hepatic blood flow during anaesthesia and surgery. *Arch. Surg.* 1976; III:881-83.
64. Raoof AA, van Obberg LJ, de Ville de Goyet J, Verbeek RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man : possible contribution of gut wall and kidney. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;50:1-2, 91-6.

REMERCIEMENTS

Un tel travail n'a été rendu possible que par l'aide de plusieurs individus qui sont venus calmer mes craintes, voire mes angoisses, durant les différentes étapes de ce long projet de trois ans et demi.

Je dois bien des remerciements au docteur Manon Choinière, Ph.D., qui m'a soutenu dès le début par ses excellents conseils et ses critiques polies. Je dois aussi souligner l'appui important des docteurs Pierre Larochelle M.D., Ph.D et Patrick du Souich M.D., Ph.D pour m'avoir permis de mener à terme une telle étude. Je voudrais aussi signaler l'excellent travail que madame Hélène Maurice a accompli pour nous dans les laboratoires du docteur Patrick du Souich M.D., Ph.D.

Des mercis sincères vont au département d'Anesthésie-Réanimation de l'Hôtel-Dieu de Montréal pour le soutien financier pendant l'année sabbatique et plus tard, pour le financement de l'analyse plasmatique du propofol. Il en va de même pour le soutien financier du Centre de recherches de l'Hôtel-Dieu de Montréal et de la compagnie Zeneca Pharma.

Je voudrais aussi témoigner de ma grande satisfaction d'avoir travaillé avec le docteur Jacques Somma (M.D.) et monsieur Denis Babin (M.Sc.Env.). Ils m'ont aidé pendant les difficiles périodes d'apprentissage informatique des logiciels suivants : NONMEM, NMVCLDRG, NCOMP, EXCEL, SigmaPlot, SigmaStat, S-Plus et autres.

Le chercheur qui m'aura le plus influencé dans ce travail ne saura probablement jamais à quel point je lui suis reconnaissant. Il s'agit du docteur Steven Shafer de Palo Alto en Californie. Grâce à l'amitié qu'il porte à un de ses élèves, le docteur Pierre Fiset de l'Université McGill, j'ai pu le rencontrer, l'écouter et subir son influence avec plaisir.