

2411.2644.9

Université de Montréal

Pharmacocinétique et pharmacodynamie du cisatracurium suivant une courte infusion
chez le patient anesthésié.

par

Tuong-Vi Tran

Faculté de Pharmacie

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

Septembre, 1998

© Tuong-Vi Tran, 1998



PIPPACINE

QV

705

U58

1998

V.007



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:
Pharmacocinétique et pharmacodynamie du cisatracurium suivant une courte infusion
chez le patient anesthésié.

présenté par:
Tuong-Vi Tran

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Président-rapporteur:	Murray Ducharme
Directrice de Recherche:	France Varin
Codirecteur:	Pierre Fiset
Membre du jury:	Jean-Guy Besner

Mémoire accepté le: 08.09.1998

SOMMAIRE

La relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du cisatracurium, un bloqueur neuromusculaire, a été étudiée chez des patients anesthésiés au propofol lors de chirurgies électorives. Après un consentement éclairé, 14 patients (âgés entre 25 et 65 ans) dépourvus de maladie systémique majeure ont été inclus dans l'étude. L'anesthésie générale était induite par administration d'un bolus de sufentanil et de propofol et maintenue avec propofol, sufentanil et protoxyde d'azote. Après administration du cisatracurium à raison d'une dose de 0.1 mg/kg sous forme d'une infusion IV de cinq minutes, 27 échantillons sanguins artériels étaient prélevés sur une période de huit heures. Les concentrations plasmatiques du cisatracurium et de ses principaux métabolites, la laudanosine et l'alcool monoquatenaire, étaient déterminées par HPLC avec détection fluorimétrique. Le nerf cubital était stimulé en train-de-quatre et la réponse électromyographique du muscle abducteur de l'auriculaire mesurée. Un modèle pharmacocinétique bicompartimental non traditionnel, considérant l'élimination du médicament des compartiments central et périphérique, était utilisé. Comme la constante d'élimination du compartiment périphérique ne peut être déterminée indépendamment, elle a été fixée à une valeur correspondant au taux de dégradation *in vitro* du cisatracurium dans le plasma humain. L'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique était effectuée de façon séquentielle en utilisant les paramètres dérivés de l'analyse pharmacocinétique, un lien paramétrique et un modèle de type sigmoïde avec effet maximal.

Les résultats suivants ont été obtenus pour le cisatracurium: un temps de demi-vie de l'élimination ($t_{1/2p}$) de $23,9 \pm 3,3$ min et une clairance totale (Cl_{tot}) de $3,7 \pm 0,8$ ml/min/kg. On a noté une augmentation significative du volume de distribution à l'équilibre lorsqu'une potentielle élimination périphérique du médicament était prise en considération, comparativement au modèle sans élimination périphérique ($Vd_{ss} = 0,118 \pm 0,027$ vs. $0,089 \pm 0,017$ L/kg). Le délai entre l'augmentation de la

concentration plasmatique et celle de la concentration dans la biophase ($t_{1/2\text{Keo}}$) était de $13,6 \pm 3,2$ min alors que la concentration dans le compartiment effet correspondant à 50% du bloc maximal (CE_{50}) se situait en moyenne à 153 ± 33 ng/ml.

Cette étude est la première à évaluer la pharmacocinétique ainsi que la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique du cisatracurium chez des patients sous propofol. Des comparaisons historiques ont été effectuées avec les études publiées antérieurement. En général, les résultats obtenus se situent dans le même ordre de grandeur. Les différences observées peuvent s'expliquer par le type de méthodologie employé, particulièrement en ce qui concerne l'anesthésie et les prélèvements sanguins. On peut expliquer en partie les valeurs plus faibles de Vd_{ss} obtenues dans notre étude par le prélèvement d'échantillons artériels ainsi que par un échantillonnage plus précoce. Comme la clairance du cisatracurium ne dépend d'aucun organe d'élimination, la valeur plus faible de Cl_{tot} obtenue peut résulter de la valeur plus faible de Vd_{ss} . Les valeurs plus faibles de Keo et plus élevées de CE_{50} obtenues peuvent également être dues aux prélèvements artériels. De plus, la valeur plus élevée de CE_{50} peut s'expliquer par les types d'agents anesthésiants et de monitoring neuromusculaire utilisés. Une augmentation de 56% de la CE_{50} par rapport aux valeurs rapportées chez les patients anesthésiés avec isoflurane suggère que le bloc neuromusculaire du cisatracurium est moins potentialisé par le propofol que par les agents halogénés.

MOTS-CLÉS

Bloqueur neuromusculaire

Cisatracurium

Pharmacocinétique

Pharmacodynamie

Patient anesthésié

Propofol

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	i
MOTS-CLÉS.....	iii
TABLE DES MATIÈRES.....	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	vi
LISTE DES FIGURES.....	vii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	ix
1. FONCTION NEUROMUSCULAIRE.....	1
1.1 JONCTION ET TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRES.....	1
1.2 RÉCEPTEUR CHOLINERGIQUE POST-SYNAPTIQUE.....	3
2. BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES.....	6
2.1 BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES DÉPOLARISANTS.....	6
2.1.1 Mécanisme d'action.....	6
2.1.2 Pharmacocinétique et pharmacodynamie.....	7
2.1.3 Effets secondaires.....	8
2.2 BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES NON DÉPOLARISANTS.....	8
2.2.1 Mécanisme d'action.....	8
2.2.2 Pharmacocinétique.....	9
2.2.3 Pharmacodynamie.....	10
2.2.3.1 Début d'action.....	10
2.2.3.2 Durée d'action.....	11
2.2.4 Interactions médicamenteuses.....	13
2.2.5 Effets secondaires.....	13
2.3 RENVERSEMENT DU BLOC.....	15
2.4. MONITORAGE DE LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE.....	15

3. CISATRACURIUM.....	21
3.1 PHARMACOCINÉTIQUE.....	21
3.2 PHARMACODYNAMIE.....	24
3.2.1 Début d'action.....	24
3.2.2 Durée d'action.....	24
3.3 SCHÉMA DE DÉGRADATION.....	25
3.4 EFFETS SECONDAIRES.....	27
4. RELATION PHARMACOCINÉTIQUE/PHARMACODYNAMIQUE.....	28
5. BUT DU PROJET DE RECHERCHE.....	30
6. ARTICLE.....	31
6.1 ABSTRACT.....	31
6.2 IMPLICATIONS.....	32
6.3 INTRODUCTION.....	32
6.4 METHODS.....	33
6.5 RESULTS.....	36
6.6 DISCUSSION.....	43
6.7 ACKNOWLEDGMENTS.....	47
6.8 REFERENCES.....	47
7. DISCUSSION.....	50
BIBLIOGRAPHIE.....	57
ANNEXE A.....	xii
REMERCIEMENTS.....	xiv

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I: Caractéristiques cliniques des bloqueurs neuromusculaires.....	14
TABLEAU II: Caractéristiques du bloc neuromusculaire produit par les agents dépolarisants et non dépolarisants.....	19
TABLEAU III: Analyse pharmacocinétique (PK) bicompartimentale et analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) du cisatracurium suivant une infusion de 5 minutes à une dose de 0,1 mg/kg de cisatracurium.....	39
TABLEAU IV: Analyse pharmacocinétique (PK) non compartimentale de la laudanosine et de l'alcool monoquaternaire suivant une infusion de 5 minutes à une dose de 0,1 mg/kg de cisatracurium.....	44
TABLEAU V: Tableau comparatif des différentes études pharmacocinétiques et pharmacocinétiques/pharmacodynamiques sur le cisatracurium	51

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1:	Représentation schématique de la jonction neuromusculaire.....	2
FIGURE 2:	Représentation schématique du récepteur post-synaptique cholinergique.....	4
FIGURE 3:	Évaluation de la curarisation: adduction du pouce après stimulation du nerf cubital	17
FIGURE 4:	Représentation schématique de la structure moléculaire du cisatracurium.....	22
FIGURE 5:	Schéma de dégradation du cisatracurium	26
FIGURE 6:	Courbes individuelles de la concentration en fonction du temps du cisatracurium chez des patients suivant une infusion de 5 minutes à une dose de 0,1 mg/kg de cisatracurium.....	37

- FIGURE 7: Courbes individuelles (A) du blocage neuromusculaire en fonction du temps et (B) des résiduelles du blocage neuromusculaire à différents temps suivant une infusion de 5 minutes à une dose de 0,1 mg/kg de cisatracurium..... 40
- FIGURE 8: Blocage neuromusculaire en fonction de la concentration prédite de cisatracurium dans le compartiment effet suivant une infusion de 5 minutes à une dose de 0,1 mg/kg de cisatracurium 41
- FIGURE 9: Courbes individuelles de la concentration en fonction du temps pour (A) la laudanosine et (B) l'alcool monoquatenaire suivant une infusion de 5 minutes à une dose de 0,1 mg/kg de cisatracurium 42

LISTE DES ABRÉVIATIONS

A	Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'intersection sur l'ordonnée de l'extrapolation de la droite de distribution
ACh	Acétylcholine
AChE	Acétylcholinestérase
ACN	Acétonitrile
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA I	Sujet en bonne santé
ASA II	Sujet présentant une pathologie mineure
B	Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'intersection sur l'ordonnée de la phase terminale
BNM	Bloqueur neuromusculaire
CE	Concentration dans le compartiment effet
CE ₅₀	Concentration dans le compartiment effet à 50% du bloc maximal
Cl _{org}	Clairance organique
%Cl _{org}	Contribution relative de la clairance organique
Cl _{tot}	Clairance totale
C _{max}	Concentration plasmatique maximale
C _p	Concentration plasmatique
E	Effet
ED ₉₅	Dose produisant un bloc maximal de 95%
E _{max}	Effet maximal
EMG	Réponse électromyographique
γ	Pente de la sigmoïde de la courbe de l'effet en fonction de la concentration dans le compartiment effet
HPLC	High-performance liquid chromatography

Hz	Hertz
IV	Intraveineux (se)
K_{10}	Constante de premier ordre associée à la vitesse d'élimination du médicament du compartiment central
K_{12}	Constante de premier ordre associée à la vitesse de transfert du médicament du compartiment central au compartiment périphérique
K_{20}	Constante de la vitesse d'élimination du médicament du compartiment périphérique
K_{21}	Constante de premier ordre associée à la vitesse de transfert du médicament du compartiment périphérique au compartiment central
K_{eo}	Constante de l'équilibre entre la concentration plasmatique et la concentration dans le compartiment effet
$K_{in\ vitro}$	Constante de premier ordre associée à la vitesse de dégradation
i.d.	Diamètre interne
M	Concentration molaire
mM	Millimolaire
ms	Milliseconde
mV	Millivolt
n	Nombre de patients
PK	Pharmacocinétique
PK/PD	Pharmacocinétique/pharmacodynamie (que)
rpm	Rotation par minute
SD	Écart-type
SEM	Erreur-type
SSC	Surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps
$t_{1/2\alpha}$	Temps de demi-vie de distribution
$t_{1/2\beta}$	Temps de demi-vie de l'élimination

$t_{1/2\text{Keo}}$	Temps de demi-vie de l'équilibre entre la concentration plasmatique et la concentration dans le compartiment effet
T1	Première réponse du train-de-quatre ou stimulus isolé
T4	Quatrième réponse du train-de-quatre
$T1_{\text{corrected}}$	Valeur de T1 corrigée selon le facteur de correction
$T1_{\text{end}}$	Valeur de T1 lors de la récupération totale
$T1_{\text{measured}}$	Valeur de T1 mesurée
$T1_{\text{start}}$	Valeur de T1 lors de la calibration
t_{max}	Temps nécessaire pour atteindre le C_{max}
V_1	Volume du compartiment central
V_2	Volume du compartiment périphérique
Vd_{ss}	Volume de distribution à l'équilibre
vs.	Versus, par rapport à

1. FONCTION NEUROMUSCULAIRE

1.1 JONCTION ET TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRES

La jonction neuromusculaire se situe au point de contact entre la terminaison nerveuse et la fibre musculaire. Elle se divise en 3 parties, soit la terminaison nerveuse présynaptique, la fente synaptique et la membrane post-synaptique. L'acétylcholine (ACh) est le transmetteur nécessaire à la transmission neuromusculaire (Aglan et Pollard, 1995).

Au niveau présynaptique, l'ACh est synthétisée dans le cytoplasme à partir de la choline et de l'acétyl coenzyme A, sous le contrôle de l'enzyme choline-O-méthyl transférase. L'acétyl coenzyme A provient des mitochondries alors que la choline, présente au niveau de la fente synaptique suite à sa diffusion à partir du plasma ou par dégradation locale de l'ACh, est amenée jusqu'à la terminaison nerveuse par un système spécifique de transport (Aitkenhead et Smith 1990, Bowman 1993). Environ 80% de l'ACh synthétisée est emmagasinée à l'intérieur de vésicules de forme sphérique et d'un diamètre approximatif de 45 nm (Standaert, 1982). Ces vésicules sont présentes surtout près de la membrane synaptique, vis-à-vis des récepteurs situés au niveau des replis de la plaque motrice (figure 1) (Bowman, 1993; Standaert, 1982). L'ACh résiduelle se retrouve donc à l'extérieur de ces vésicules en solution dans l'axoplasme (Bowman, 1993).

Del Castillo et Katz ont émis l'hypothèse que la libération de l'ACh se fait sous forme de quanta, c'est-à-dire de "paquets" (Del Castillo et Katz, 1954). Un quantum représenterait environ 10 000 molécules d'ACh et pourrait correspondre au contenu d'une vésicule (Standaert, 1982).

En l'absence de stimulation nerveuse, la libération spontanée de ces quanta à une fréquence de 2 par seconde dépolarise la membrane post-synaptique et provoque un

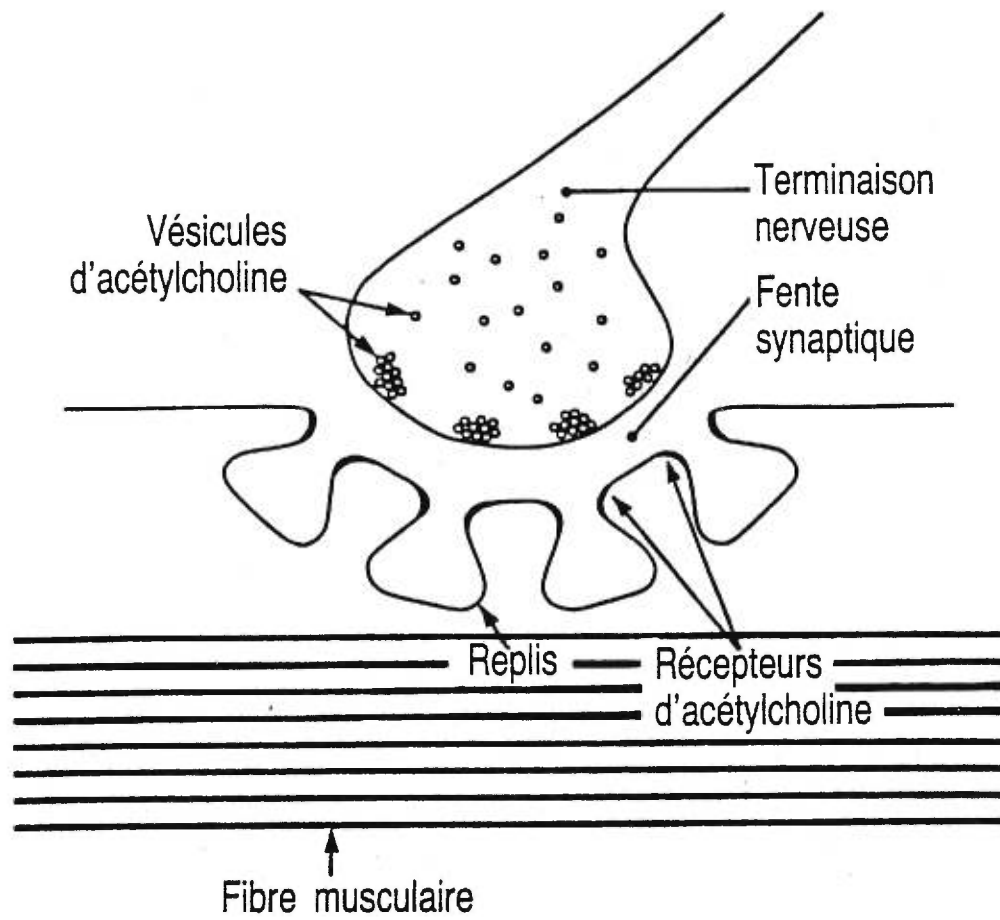


Figure 1: Représentation schématique de la jonction neuromusculaire (Donati et Meistleman, 1990)

potentiel de plaque motrice miniature. Ce potentiel miniature est cependant de trop faible intensité (0,5 mV) pour provoquer la contraction musculaire (Bowman, 1993).

Lors de l'arrivée d'un influx nerveux, l'entrée des ions calcium à l'intérieur de la terminaison nerveuse entraîne sa dépolarisation (Guyton, 1989). Une quantité beaucoup plus importante d'ACh est libérée simultanément sous forme de quanta. L'ACh, libérée par fusion des vésicules avec la membrane synaptique et exocytose des vésicules, traverse alors la fente synaptique afin de stimuler les récepteurs cholinergiques de la membrane post-synaptique. Il y a alors dépolarisation de la membrane post-synaptique et production d'un potentiel de plaque motrice (Bowman, 1993; Aitkenhead et Smith, 1990).

1.2 RÉCEPTEUR CHOLINERGIQUE POST-SYNAPTIQUE

Le récepteur cholinergique post-synaptique est composé de 5 glycoprotéines qui, arrangées sous forme de cylindre, constituent un canal ionique traversant la membrane cellulaire. Deux de ces sous-unités sont identiques et sont nommées α alors que les autres, légèrement plus grandes, sont nommées β , δ et ϵ chez le mammifère adulte. La sous-unité ϵ est remplacée par la sous-unité γ chez le fœtus et chez certaines espèces. Chez le fœtus, la transformation se produit au cours des premières semaines de vie (figure 2) (Aglan et Pollard, 1995). Le récepteur post-synaptique a un poids moléculaire approximatif de 250 000 daltons et une longueur d'environ 14 nm (Standaert, 1994).

La liaison d'une première molécule d'ACh à une sous-unité α du récepteur nicotinique facilite la liaison d'une seconde molécule d'ACh. La liaison simultanée de 2 molécules d'ACh ou d'un autre agoniste aux sous-unités α provoque un changement de conformation au niveau du récepteur et permet l'ouverture du canal ionique au centre du récepteur. Seuls les cations de petite dimension, tels que les ions sodium et calcium, peuvent entrer à l'intérieur de la fibre musculaire, entraînant une

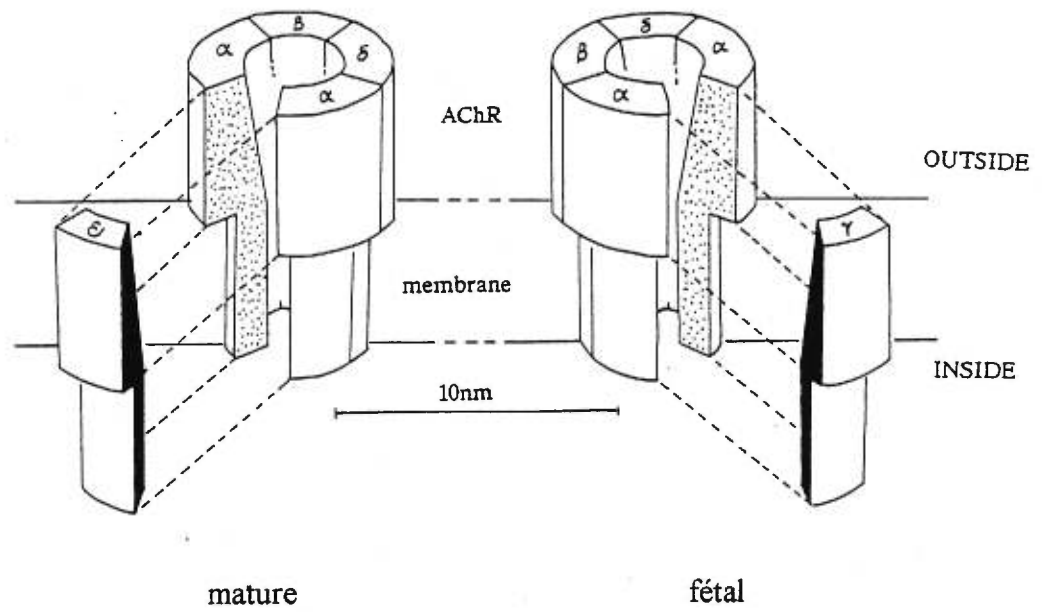


Figure 2: Représentation schématique du récepteur post-synaptique cholinergique (Martyn et al., 1992)

dépolarisation de la membrane. Chaque plaque motrice étant dotée de plusieurs millions de récepteurs, le courant généré crée le potentiel nécessaire à la contraction musculaire (Standaert, 1994; Aglan et Pollard, 1995).

L'ACh est ensuite rapidement dégradée en choline et en acétate par l'enzyme acétylcholinestérase (AChE) présente dans la fente présynaptique. La choline libérée peut alors être recyclée et servir de nouveau à la synthèse de l'ACh au niveau de l'axoplasme (Aitkenhead et Smith, 1990).

Un phénomène de désensibilisation des récepteurs peut survenir lors d'une exposition prolongée à l'ACh. Les récepteurs, par un changement au niveau de leur conformation, ne permettent plus une aussi bonne conductivité des cations (Aglan et Pollard, 1995).

2. BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES

Les bloqueurs neuromusculaires (BNMs) sont nécessaires en général pour les chirurgies au niveau de l'abdomen, du thorax, les chirurgies intracrâniennes et autres procédures d'une durée de plus d'une heure. De plus, à l'unité des soins intensifs, on fait parfois appel aux BNMs dans le cas des patients nécessitant une ventilation contrôlée (Aglan et Pollard, 1995).

Le BNM idéal regrouperait les caractéristiques suivantes, soit un agent non dépolarisant, avec un début d'action rapide, un court temps de récupération, une action facilement réversible et une absence d'effets indésirables tels réaction allergique, libération d'histamine, effets cardio-vasculaires et sur le système nerveux autonome. Cependant, aucun myorelaxant ne répond actuellement à tous ces critères (Maucotel, 1994).

Les BNMs se divisent en 2 classes, soit les agents dépolarisants et les agents non dépolarisants.

2.1 BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES DÉPOLARISANTS

Le seul agent dépolarisant utilisé en anesthésie au niveau clinique est la succinylcholine.

2.1.1 Mécanisme d'action

La structure de la succinylcholine se compose de 2 molécules d'ACh liées ensemble. Les agents dépolarisants, des agonistes partiels de l'ACh, agissent de la même façon que l'ACh, c'est-à-dire en se combinant aux sous-unités α du récepteur nicotinique mais de façon plus prolongée. Cette liaison au récepteur entraîne l'ouverture du canal ionique et par conséquent la dépolarisation de la plaque motrice. Une contraction

appelée fasciculation est alors produite. Étant donné que la succinylcholine n'est pas dégradée par l'AChE, elle demeure au niveau de la jonction et provoque une dépolarisation prolongée qui empêche la stimulation du muscle par d'autres influx nerveux (Miller, 1992; Hunter, 1995; Taylor, 1990).

En administrant de façon encore plus prolongée la succinylcholine à forte dose, le bloc neuromusculaire dépolarisant ou de phase I, se transforme en bloc de phase II. Ce dernier est semblable au bloc produit par un BNM non dépolarisant. Il semble que ce phénomène serait dû à une forme de désensibilisation des récepteurs mais, cela n'est pas encore complètement élucidé (Waud et al., 1975).

2.1.2 Pharmacocinétique et pharmacodynamie

Étant donné son début d'action très rapide (1 minute) et sa courte durée d'action (7 à 8 minutes), la succinylcholine est utilisée principalement pour faciliter l'intubation trachéale lors de l'induction de l'anesthésie, particulièrement si un contrôle rapide des voies respiratoires est nécessaire (Hunter et al., 1982).

Les pseudochoolinestérases plasmatiques étant responsables du métabolisme de la succinylcholine, cette dernière n'est pas dégradée au niveau de la jonction neuromusculaire mais bien du plasma. L'effet du myorelaxant prend fin lorsqu'il y a diffusion de la succinylcholine de la jonction neuromusculaire vers le plasma et suite à une diminution de la concentration plasmatique. La succinylcholine, par ce processus particulier de dégradation enzymatique, a une durée d'action beaucoup plus courte que les agents non dépolarisants, qui doivent subir une redistribution ainsi qu'un métabolisme hépatique ou une excrétion rénale. De plus, cette hydrolyse rapide permet d'utiliser de très grandes doses de succinylcholine et ainsi d'obtenir un début d'action beaucoup plus rapide que celui des agents non dépolarisants (Longnecker et Murphy, 1992).

2.1.3 Effets secondaires

Cependant, les effets indésirables de la succinylcholine sont importants et comprennent entre autres une bradycardie sévère, un bronchospasme, des fasciculations qui peuvent entraîner des myalgies postopératoires, une élévation de la pression intra-oculaire et intra-gastrique, une hyperkaliémie, des réactions allergiques graves, une tachycardie et hypertension artérielle et un risque d'hyperthermie maligne (Robillart, 1990).

2.2 BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES NON DÉPOLARISANTS

Les agents non dépolarisants comprennent plusieurs agents, dont la famille des esters benzyloquinolines (d-tubocurarine, métocurine, alcuronium, atracurium, doxacurium, mivacurium et cisatracurium) et celle des composés aminostéroïdes (pancuronium, vécuronium, pipécuronium et rocuronium).

2.2.1 Mécanisme d'action

Les agents non dépolarisants agissent à trois niveaux, soit au niveau des récepteurs cholinergiques de la plaque motrice, du canal ionique et des structures présynaptiques.

L'action des agents non dépolarisants au niveau des récepteurs cholinergiques constitue leur principal mécanisme d'action. Ils agissent en tant qu'antagonistes de l'ACh. Leur mécanisme d'action est de type compétitif, car ces médicaments compétitionnent avec l'ACh pour se lier à la sous-unité α du récepteur nicotinique. La liaison du bloqueur neuromusculaire à une seule de ces sous-unités empêche l'ouverture du canal ionique et donc la dépolarisation de la plaque motrice (Hunter, 1995).

Les agents non dépolarisants peuvent agir également de façon non compétitive en bloquant l'ouverture des canaux ioniques des récepteurs cholinergiques (effet

"bouchon") (Standaert, 1985). Cela requiert à la fois une forte concentration d'antagonistes et une ouverture du canal ionique par la liaison de l'ACh ou un autre agoniste du récepteur nicotinique. Par exemple, ce serait le cas lors de l'utilisation d'un BNM peu puissant qui amènerait une forte concentration dans la fente synaptique et lors d'une activité motrice intense, entraînant une ouverture fréquente des canaux ioniques. Il est donc peu probable que ce mécanisme d'action soit significatif en situation clinique (Durant, 1984; Aglan et Pollard, 1995).

Les BNMs non dépolarisants peuvent également agir en modifiant les structures présynaptiques, dont le rôle est de régulariser la libération d'ACh et la recapture neuronale de la choline (Bowman, 1980).

2.2.2 Pharmacocinétique

On retrouve dans la structure des BNMs, qui sont de fortes bases, 1 à 3 groupements ammonium quaternaire. À un pH physiologique, les BNMs sont fortement ionisés et hydrosolubles, ce qui explique leur faible diffusion transmembranaire. Leur volume de distribution se limite donc aux volumes plasmatique et extracellulaire (entre 100 et 300 ml/kg). Les BNMs se lient aux protéines plasmatiques dans une proportion de 30 à 60% et plus particulièrement à l'albumine (Hunter, 1995; D'Hollander, 1990).

La plupart des BNMs non dépolarisants sont captés au niveau du foie puis excrétés en grande partie sous forme inchangée dans l'urine ou dans la bile, comme par exemple le pipécuronium, le pancuronium et le vécuronium (Maucotel, 1994; Aglan et Pollard, 1995). L'atracurium et le cisatracurium, un isomère de l'atracurium, subissent une dégradation spontanée d'Hoffman, un processus d'élimination rapide indépendant de la fonction hépatique ou rénale (Stenlake et al., 1983). Le mivacurium, comme la succinylcholine, est dégradé par les cholinestérases plasmatiques (Maucotel, 1994; Aglan et Pollard, 1995).

Les métabolites produits par les BNMs sont pour la plupart dépourvus d'activité pharmacologique. Par exemple, la laudanosine, le principal métabolite de l'atracurium, ne possède pas de propriétés curarisantes. Par contre, le vécuronium produit un métabolite en faible quantité, le 3-désacétyl-vécuronium, possédant 70% de son activité (Bencini et al., 1985).

Les facteurs pouvant influencer la pharmacocinétique des myorelaxants incluent les pathologies pouvant altérer leur élimination, telles que l'insuffisance rénale ou hépatique. L'atracurium ou le cisatracurium constituent donc des médicaments de choix chez ces patients. L'hypothermie joue également un rôle sur la pharmacocinétique des agents non dépolarisants. En diminuant le métabolisme et l'excrétion des médicaments et en réduisant les qualités contractiles du muscle strié, l'hypothermie augmente le degré et la durée du blocage neuromusculaire (Miller et al., 1978). L'âge est un autre facteur important à considérer. La clairance plasmatique des myorelaxants est réduite chez le nouveau-né, l'enfant et la personne âgée, comparativement à l'adulte jeune. Ce phénomène est probablement relié à une diminution de la filtration glomérulaire ou de la clairance à la créatinine. On observe de ce fait chez les nouveau-nés une sensibilité accrue aux BNMs non dépolarisants (Brandom et Cook, 1985; Fisher et al., 1982).

2.2.3 Pharmacodynamie

La pharmacodynamie clinique des BNMs peut être caractérisée par leur vitesse d'installation ainsi que la durée de l'effet pharmacologique.

2.2.3.1 Début d'action

La plupart des BNMs non dépolarisants ont un début d'action qui se situe entre 3 et 7 minutes, lorsqu'on administre une dose correspondant à la ED₉₅ (dose qui produit en moyenne un bloc neuromusculaire maximal de 95%). Le rocuronium a un début d'action beaucoup plus rapide, approximativement de 1,5 minutes (Aglan et Pollard,

1995). En clinique, on administre habituellement les BNMs à une dose correspondant à environ $2 \times ED_{95}$, ce qui entraîne un début d'action plus rapide. Cependant, on observe que la concentration plasmatique maximale du médicament est atteinte bien avant qu'on n'obtienne le bloc neuromusculaire maximal. Le fait que le médicament doive se rendre du plasma à son site actif (biophase) peut expliquer ce phénomène (Sheiner et al., 1979). Plusieurs facteurs reliés au patient tels que le débit cardiaque, la vitesse de circulation sanguine et le débit sanguin musculaire ont une influence sur la vitesse d'entrée du médicament au niveau de son site actif (Hennis et Stanski, 1985).

Lors de l'administration d'un agent non dépolarisant, le délai observé avant l'apparition du début d'action et avant que ne soit atteint le bloc maximal résulte d'une marge de sécurité dans la transmission neuromusculaire. Au moins 75% des récepteurs cholinergiques doivent être occupés pour obtenir un bloc partiel alors que pour observer un bloc complet, plus de 92% des récepteurs doivent être antagonisés (Paton et Waud, 1967).

De plus, il y aurait une relation inverse entre le début d'action des BNMs non dépolarisants et leur puissance (Donati, 1988). Les résultats d'une étude de Kopman ont démontré que le début d'action des agents non dépolarisants de faible puissance est plus rapide que celui des agents plus puissants (Kopman, 1989). Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'on administre un plus grand nombre de molécules d'un BNM de faible puissance comparativement à un agent plus puissant. Selon les lois de l'action de masse, une plus forte concentration de molécules occupera plus rapidement les récepteurs cholinergiques produisant ainsi un blocage neuromusculaire (Bowman et al., 1988).

2.2.3.2 Durée d'action

Le temps requis pour que la concentration plasmatique d'un BNM non dépolarisant diminue en dessous d'un certain seuil, en raison de sa redistribution, son excrétion et son métabolisme, détermine la durée d'action du médicament. Un délai entre la

diminution rapide de la concentration plasmatique du médicament et son temps de récupération est observé. Ce délai, semblable à celui observé lors de l'installation de l'effet du bloqueur, est dû, dans ce cas-ci, au passage du médicament de son site actif (biophase) vers le plasma (Hull et al., 1980). Ce délai explique en partie le fait qu'on observe différents degrés de blocage neuromusculaire pour une concentration plasmatique donnée du médicament.

Les BNMs peuvent être classifiés selon leur durée d'action. Alors que la succinylcholine est le seul agent à posséder une durée ultracourte, le mivacurium a une durée d'action qualifiée de courte. Le vécuronium, le rocuronium, l'atracurium et le cisatracurium ont une durée d'action intermédiaire. Les agents à longue durée d'action sont la d-tubocurarine, le pancuronium, le pipécuronium et le doxacurium.

Les facteurs pouvant influencer la durée d'action des BNMs sont nombreux. En administrant une forte dose ou plusieurs doses répétées, on peut observer un effet cumulatif avec certains BNMs, qui se traduit par une augmentation de la durée d'action du médicament. Cela s'explique par le fait qu'il y a déplacement du temps de récupération de la phase de distribution, plus rapide vers la phase d'élimination, plus lente. Le pancuronium, particulièrement, peut entraîner des effets cumulatifs alors que l'atracurium n'est pas affecté par ce phénomène. Pour l'atracurium, la récupération a lieu durant l'élimination et non la distribution, car sa phase de distribution est très brève et en raison de son mode particulier de dégradation, son élimination commence plus rapidement que les autres BNMs (Longnecker et Murphy, 1992).

De plus, on retrouve parmi les facteurs pouvant influencer la durée d'action des BNMs la fonction rénale et hépatique, le taux plasmatique des pseudocholinestérases, l'âge, l'hypothermie, l'acidose, les interactions médicamenteuses et les maladies musculaires (Maucotel, 1994).

Les principales différences au niveau clinique entre certains bloqueurs neuromusculaires sont représentées au tableau I.

2.2.4 Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante d'un BNM et de certains médicaments peut causer des interactions médicamenteuses. Parmi les médicaments qui potentialisent l'effet des BNM, on retrouve les agents volatils halogénés, certains antibiotiques mais plus particulièrement les aminosides, les anesthésiques locaux, le magnésium, les anti-arythmiques de type quinidine, le furosémide et les bloqueurs des canaux calciques (Longnecker et Murphy, 1992; Miller, 1992). Parmi les agents halogénés, l'enflurane et l'isoflurane ont un plus grand pouvoir de potentialisation alors que l'halothane potentialise l'action des BNM, mais à un moindre degré (Rupp et al., 1984). Contrairement, la phénytoïne, la carbamazépine et la théophylline diminuent l'effet des BNM (Longnecker et Murphy, 1992; Alloul et al., 1996).

2.2.5 Effets secondaires

Les effets indésirables des BNM non dépolarisants sont en général moins importants que ceux causés par la succinylcholine. Les composés benzyloquinolines sont associés en général à une plus grande libération d'histamine qui peut causer certains effets indésirables tels que flushing au niveau du visage ou effets cardio-vasculaires. Par exemple, la d-tubocurarine et l'atracurium produisent une libération d'histamine qui se manifeste par de l'hypotension et de la tachycardie chez le patient. La d-tubocurarine a également des effets ganglioplégiques mais son effet hypotenseur est principalement dû à son effet histaminolibérateur (Savarese et al., 1994). Ces effets cardio-vasculaires peuvent cependant être minimisés en administrant le médicament lentement et en doses divisées (Longnecker et Murphy, 1992). Le doxacurium est le seul bloqueur neuromusculaire de cette famille qui n'est pas associé à une libération d'histamine (Basta et al., 1988).

Type	Dosage ED ₉₅ (mg/kg)	Début d'action Dépression maximale du stimulus unique (min)	Durée d'action (min)
<i>Durée ultracourte</i>			
Succinylcholine	1-2	1	3-5
<i>Courte durée</i>			
Mivacurium	0,08	2-3	10-14
<i>Durée moyenne</i>			
Vécuronium	0,05	3-5	20-35
Rocuronium	0,3	3-5	20-35
Atracurium	0,25	3-5	20-35
<i>Longue durée</i>			
d-tubocurarine	0,5	3-5	60
Pancuronium	0,07	3-5	40-60
Pipécuronium	0,05	3-5	60
Doxacurium	0,03	4-6	60

Tableau I: Caractéristiques cliniques des bloqueurs neuromusculaires (Maucotel, 1994)

La gallamine en raison de sa structure d'ammonium triquaternaire possède de fortes propriétés vagolytiques au niveau des récepteurs muscariniques du nœud sinusal, entraînant une augmentation de la fréquence cardiaque. En raison de cet effet prononcé de tachycardie, la gallamine est très peu utilisée. On attribue également au pancuronium un effet vagolytique, mais moins prononcé (Savarese et al., 1994).

2.3 RENVERSEMENT DU BLOC

L'administration d'un inhibiteur de l'AChE (anticholinestérasique) augmente la concentration d'ACh au niveau de la fente synaptique. L'ACh déplace les molécules de curares des récepteurs nicotiniques et favorise ainsi le renversement du bloc neuromusculaire. Seul le bloc produit par un agent non dépolarisant (ou le bloc de phase II produit par un agent dépolarisant qui devient alors semblable au bloc non dépolarisant) peut être antagonisé par un inhibiteur de l'AChE, car la liaison d'un agent non dépolarisant au récepteur cholinergique est de type compétitif et réversible alors que les agents dépolarisants sont des agonistes partiels de l'ACh. De plus, les anticholinestérasiques augmentent la libération d'ACh au niveau de la terminaison nerveuse (Miller, 1992; Maucotel, 1994).

Les principaux anticholinestérasiques utilisés sont la néostigmine, la pyridostigmine et l'édrophonium. Afin de prévenir les effets secondaires muscariniques de ces agents (bradycardie, bronchospasme), on administre de façon concomitante un anticholinergique muscarinique, tel que l'atropine ou le glycopyrrolate (Maucotel, 1994; Robillart, 1990).

2.4. MONITORAGE DE LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE

Le but du monitoring de la fonction neuromusculaire est de suivre, au cours de l'opération, l'état de curarisation du patient et ainsi de s'assurer qu'il est adéquat. Cela permet également de vérifier qu'à la fin de l'intervention, aucune curarisation

résiduelle n'est présente lors du transfert du patient en salle de réveil, particulièrement en ce qui a trait à sa fonction respiratoire (Donati et Meistelman, 1990; Longnecker et Murphy, 1992).

Le monitoring de la fonction neuromusculaire consiste à mesurer la réponse d'un muscle périphérique et facilement accessible à une stimulation électrique de son nerf moteur. La réponse mesurée peut être d'ordre mécanique (force musculaire de la contraction induite ou mécanographie) ou alors électrique (potentiel musculaire évoqué ou électromyographie) (Hunter, 1995; Robillart, 1990). Le plus fréquemment, on stimule le nerf cubital puis on mesure la force de contraction du muscle adducteur du pouce (figure 3). D'autres stimulations sont également possibles, telles que stimulation du nerf facial et observation de la réponse de l'orbiculaire de l'œil ou stimulation du nerf tibial postérieur et réponse des fléchisseurs du gros orteil.

Différents types de stimulation nerveuse existent afin de déterminer le degré du bloc neuromusculaire: la stimulation unique ("single twitch"), le train-de-quatre ("train-of-four") et la stimulation tétanique.

La stimulation unique consiste à appliquer une seule stimulation d'une durée de 0,2 ms à intervalle d'au moins 10 secondes. La réponse enregistrée doit être comparée à une valeur témoin avant curarisation ou lorsque la fonction neuromusculaire a récupéré totalement, ce qui n'est pas toujours possible en réalité (Longnecker et Murphy, 1992).

Le train-de-quatre, comme son nom l'indique, consiste à appliquer une salve de 4 stimulations aux 0,5 secondes toutes les 10 à 15 secondes (Longnecker et Murphy, 1992). Lors d'un bloc non dépolarisant, l'effet d'épuisement atteint son maximum à la quatrième stimulation (Lee et Katz, 1977). Les réponses enregistrées sont désignées de T1 à T4. Le ratio T4/T1 permet d'obtenir une mesure quantitative du blocage neuromusculaire sans avoir à faire référence à une valeur témoin.

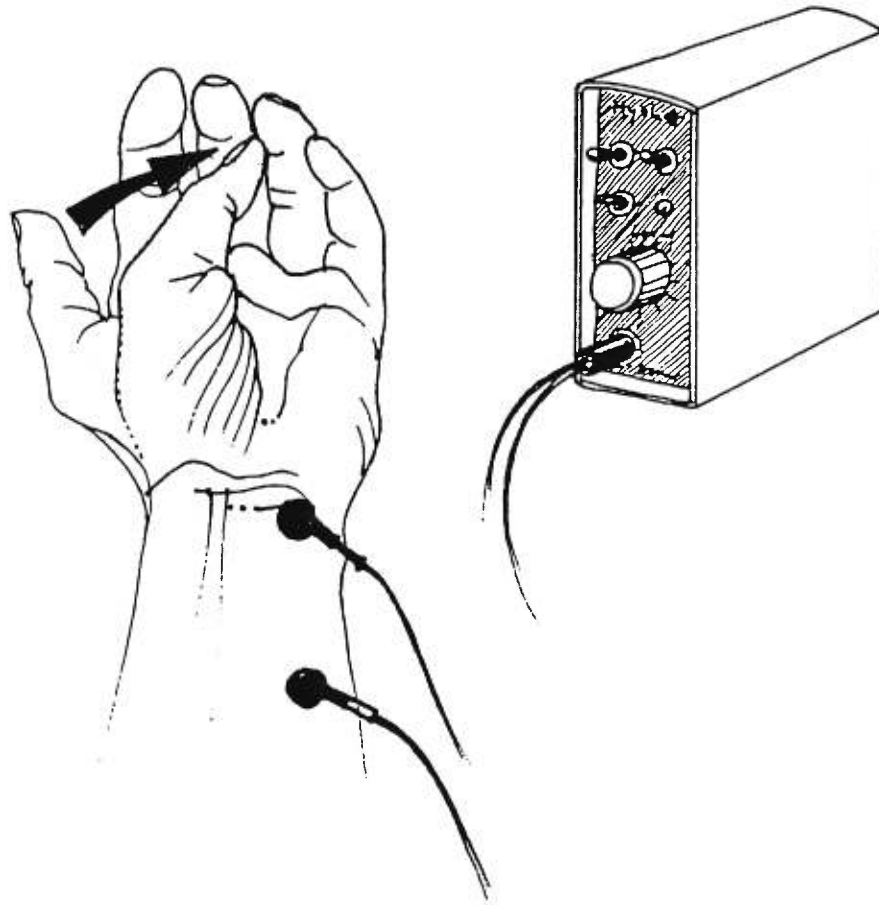


Figure 3: Évaluation de la curarisation: adduction du pouce après stimulation du nerf cubital (Robillart, 1990)

La stimulation téτανique ou téτανos est une stimulation électrique de fréquence élevée (30 à 100 Hz) soutenue, habituellement pendant 5 secondes. On observe un téτανos non soutenu lors d'un bloc non dépolarisant, contrairement au bloc dépolarisant. Un phénomène appelé facilitation post-tétanique se produit lorsqu'on observe une augmentation de la stimulation déclenchée après le téτανos et cela, exclusivement lors d'un bloc non dépolarisant (Lee et Katz, 1977). Étant donné que la stimulation téτανique a le désavantage d'être douloureuse, elle est très peu utilisée en clinique.

Le tableau II représente les différentes caractéristiques du bloc neuromusculaire produit par les agents dépolarisants et non dépolarisants.

En raison de la marge de sécurité de la membrane post-synaptique mentionnée précédemment, il n'existe pas de relation proportionnelle entre la contraction musculaire en réponse à une stimulation périphérique du nerf et l'action des curarisants au niveau des récepteurs. Par exemple, lors de la récupération, lorsque les valeurs d'une stimulation en train-de-quatre reviennent à la normale, 70 à 75% des récepteurs cholinergiques sont toujours occupés. Dans le cas d'une stimulation téτανique soutenue à 100 Hz, une valeur normale correspond à une occupation de 50% des récepteurs (Savarese et al., 1994). Malgré ce phénomène, le monitoring neuromusculaire s'avère très utile.

Il existe une différence dans l'ordre de curarisation des muscles du corps lors de l'administration d'un bloqueur neuromusculaire. Pour fins d'intubation du patient, il est important de vérifier l'état de curarisation des muscles respiratoires.

Pansard et al. (1987) et Donati et al. (1991b) ont démontré que l'effet maximal produit après une dose d'intubation ($1,5$ à $2 \times ED_{95}$) d'un agent dépolarisant ou non dépolarisant est atteint plus rapidement au niveau des muscles respiratoires (larynx et diaphragme) qu'au niveau du muscle adducteur du pouce et que la récupération débute également plus tôt au niveau des muscles respiratoires. Cela signifie

	Dépolarisant	Non dépolarisant
Épuisement	Non	Oui
Facilitation post-tétanique	Non	Oui
Bloc de phase II	Oui	Non
Réversibilité par les anticholinestérasiques	Non (sauf bloc de phase II)	Oui
Fasciculation	Oui	Non

Tableau II: Caractéristiques du bloc neuromusculaire produit par les agents dépolarisants et non dépolarisants (adapté de Taylor, 1990)

cliniquement que l'intubation du patient peut se faire avant la complète disparition de la réponse de l'adducteur du pouce et que lors de la récupération, un retour à la normale du pouce indique qu'une réponse semblable est déjà atteinte au niveau des muscles respiratoires.

Lors de l'administration d'un myorelaxant, l'orbiculaire de l'œil en réponse à une stimulation faciale suit le même schéma (c'est-à-dire début, profondeur du blocage neuromusculaire et récupération) que l'adducteur du pouce en réponse à une stimulation du nerf cubital. L'orbiculaire de l'œil constitue donc un meilleur indicateur de la curarisation du larynx que l'adducteur du pouce (Donati et al., 1990). Le monitoring de l'adduction du pouce constitue cependant un complément essentiel à l'évaluation clinique du patient.

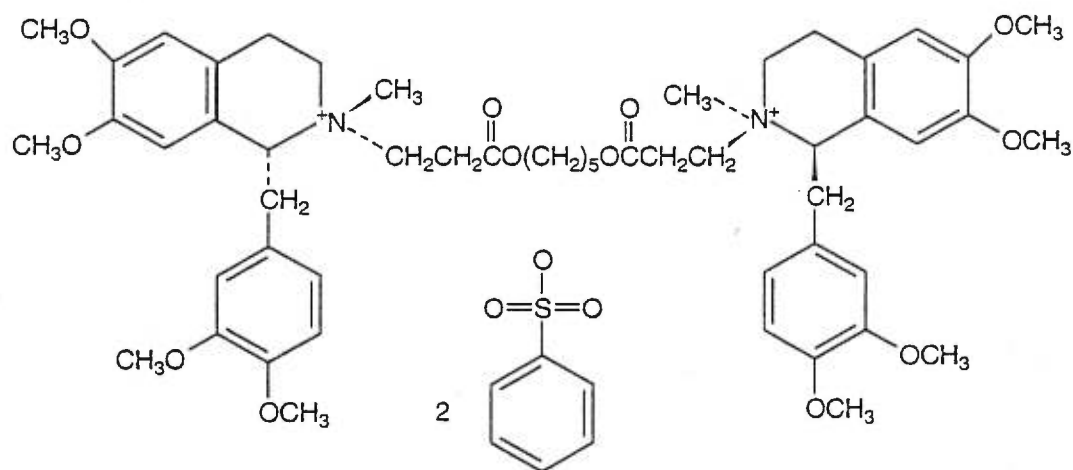
3. CISATRACURIUM

Le bésylate de cisatracurium (NIMBEX™), un nouveau bloqueur neuromusculaire non dépolarisant de la famille des esters benzyloquinolines, est l'un des 10 stéréoisomères de l'atracurium (TRACRIUM™), soit l'isomère R-cis, R'-cis. Son nom chimique est le 1R, 2R-2,2'-[pentaméthylène *bis* (oxycarbonyléthylène)]-*bis*-(1,2,3,4-tétrahydro-6,7-diméthoxy-2-méthyl-1-vératryloquinolinium) dibenzène-sulfonate (figure 4). Le cisatracurium représente environ 14% du mélange des 10 stéréoisomères de l'atracurium (Stenlake et al., 1984).

Ce bloqueur neuromusculaire est environ 3,2 à 3,5 fois plus puissant que le bésylate d'atracurium, lorsque la dose d'atracurium est exprimée en terme de cation. La ED₉₅ représente la dose produisant en moyenne un blocage neuromusculaire maximal de 95%. La ED₉₅ du cisatracurium est de 0,05 mg/kg chez l'adulte lors d'une anesthésie de type N₂O/O₂/opiacé/barbiturique (Belmont et al., 1995; Lepage et al., 1996).

3.1 PHARMACOCINÉTIQUE

Le volume apparent de distribution du cisatracurium à l'état d'équilibre (Vd_{ss}) chez l'adulte en santé se situe en moyenne entre 0,11 et 0,16 L/kg (Ornstein et al., 1996; Lien et al., 1996; De Wolf et al., 1996). Chez les sujets âgés, on dénote une augmentation de 17% à 37% du Vd_{ss} (Ornstein et al., 1996; Sorooshian et al., 1996) alors que chez les sujets en insuffisance hépatique avancée, le Vd_{ss} augmente de 21% (De Wolf et al., 1996). Ces valeurs obtenues de Vd_{ss} peuvent être sous-estimées étant donné que dans ces études, on ne prend pas en considération une potentielle élimination périphérique du médicament. Le cisatracurium, en raison de sa dégradation par élimination d'Hofmann, pourrait être éliminé non seulement dans le compartiment central mais également en périphérie. En utilisant un modèle avec élimination périphérique, on note une augmentation du Vd_{ss} de 17 à 20% comparativement aux résultats obtenus ne tenant compte que de l'élimination centrale



CISATRACURIUM

Figure 4: Représentation schématique de la structure moléculaire du cisatracurium (Bryson et Faulds, 1997)

du médicament (Lien et al., 1996; Kisor et al., 1996).

Kisor et collaborateurs ont démontré, dans une étude rétrospective incluant 31 volontaires sains que l'élimination d'Hofmann, qui ne dépend pas des organes d'élimination tels que le foie et le rein, correspond en moyenne à 77% de la clairance totale du cisatracurium alors que 23% de la clairance totale dépendrait des organes d'élimination, dont 16% serait attribuable à la clairance rénale (Kisor et al., 1996). Le pourcentage de la clairance due à l'élimination d'Hofmann pour le cisatracurium (77%) est supérieur à celui rapporté pour l'atracurium (39%), ce dernier correspondant à l'élimination d'Hofmann et l'hydrolyse de l'ester combinées (Fisher et al., 1986).

La clairance du cisatracurium chez les adultes sains se situe entre 4,7 et 5,7 ml/min/kg (Ornstein et al., 1996; De Wolf et al., 1996; Lien et al., 1996). Chez les patients en insuffisance rénale, on observe une diminution de 13% de la clairance du cisatracurium (Eastwood et al., 1995) et une augmentation de 16% chez les sujets en insuffisance hépatique avancée (De Wolf et al., 1996). Il est peu probable que ces changements au niveau de la clairance soient cliniquement significatifs.

Le temps de demi-vie de l'élimination ($t_{1/2\beta}$) du cisatracurium chez les adultes en santé varie de 22 à 28 minutes (Ornstein et al., 1996; Lien et al., 1996; De Wolf et al., 1996; Sorooshian et al., 1996). Le $t_{1/2\beta}$ du cisatracurium est prolongé de 4 à 8 minutes chez les sujets âgés (Ornstein et al., 1996; Sorooshian et al., 1996) et de 4 minutes chez les patients en insuffisance rénale (Eastwood et al., 1995).

Selon une étude de population par Schmith et al., la pharmacocinétique du cisatracurium est linéaire lorsque le médicament est administré à une dose entre 0,1 mg/kg ($2 \times ED_{95}$) et 0,4 mg/kg ($8 \times ED_{95}$). Cela s'explique par l'importance de l'élimination d'Hofmann dans la dégradation du cisatracurium (Schmith et al., 1997a).

3.2 PHARMACODYNAMIE

3.2.1 Début d'action

À doses équipotentes, le début d'action du cisatracurium (7 min) est plus long que celui de l'atracurium (3-4 min) étant donné sa plus grande puissance (Basta et al., 1982). Cela s'explique par le fait que pour les bloqueurs neuromusculaires non dépolarisants, comme mentionné précédemment, il y a une relation inverse entre le début d'action du médicament et sa puissance (Donati, 1988). Belmont et coll. ont démontré qu'une augmentation de la dose de cisatracurium de 2 à 4 à 8 fois la ED₉₅ réduit le temps pour atteindre un blocage neuromusculaire maximal de 5,2 à 2,7 à 1,9 minutes respectivement (Belmont et al., 1995).

Le temps pour atteindre 90% du blocage neuromusculaire maximal est une indication clinique du temps nécessaire avant que l'on puisse intuber un patient. Pour le cisatracurium ($2 \times \text{ED}_{95}$), il se situe entre 2,2 et 2,5 minutes chez l'adulte (Ornstein et al., 1996; Boyd et al., 1995; Mellinshoff et al., 1996). Comparativement aux sujets en bonne santé, le temps pour atteindre l'effet maximal après une dose de cisatracurium de 0,1 mg/kg est prolongé d'environ 1 minute chez les sujets âgés (Ornstein et al., 1996) et chez les sujets en insuffisance rénale (Boyd et al., 1995). Ce temps est réduit de presque une minute chez les sujets en insuffisance hépatique avancée (De Wolf et al., 1996). Cependant, l'effet maximal atteint ainsi que la durée clinique de l'effet du médicament n'ont pas été affectés chez ces patients.

3.2.2 Durée d'action

Le cisatracurium possède une durée d'action intermédiaire. Le temps pour atteindre 25% de récupération, ce qui correspond à la durée clinique de l'effet du médicament, se situe entre 33 et 45 minutes pour une dose de 0,1 mg/kg ($2 \times \text{ED}_{95}$) de cisatracurium administré sous forme de bolus lors d'une anesthésie de type

barbiturique ou propofol/N₂O/O₂. Ce temps de récupération à 25% est semblable à celui de l'atracurium administré à une dose équipotente (Belmont et al., 1995). L'indice de récupération du cisatracurium administré à 0,1 mg/kg, c'est-à-dire l'intervalle de temps entre 25 et 75% de récupération, se situe entre 8 et 14 minutes chez l'adulte. Cet indice de récupération ne varie pas de façon significative selon la dose de cisatracurium administrée (0,1 à 0,4 mg/kg) (Belmont et al., 1995; Lepage et al., 1996).

3.3 SCHÉMA DE DÉGRADATION

La dégradation spontanée d'Hofmann constitue un processus d'élimination rapide indépendant de la fonction hépatique ou rénale. Cependant, cette dégradation du médicament est dépendante de la température ainsi que du pH. Elle augmente avec une augmentation de la température et du pH. Le schéma de dégradation du cisatracurium chez l'humain au niveau plasmatique est le suivant: le cisatracurium subit une première élimination d'Hofmann produisant ainsi deux substances, la laudanosine et l'acrylate monoquatenaire. Ce dernier subit à son tour une hydrolyse de l'ester par les carboxylestérases et produit l'alcool monoquatenaire. L'alcool monoquatenaire, lors d'une deuxième élimination d'Hofmann, produit de nouveau la laudanosine ainsi qu'un métabolite estérifié (figure 5). Il serait très peu probable que le cisatracurium subisse lui-même une hydrolyse de l'ester. L'étape limitante dans la dégradation du cisatracurium chez l'humain est l'élimination d'Hofmann et non l'hydrolyse de l'ester. Il y a production de 2 moles de laudanosine pour chaque mole de cisatracurium (Welch et al., 1995).

Le principal métabolite du cisatracurium, la laudanosine, a un très long temps de demi-vie d'élimination et à forte concentration peut avoir chez les animaux des effets au niveau du système nerveux central, comme des convulsions. Cependant, les concentrations de laudanosine atteintes chez les patients après administration d'atracurium sous forme de bolus ou de courte infusion lors d'une chirurgie sont

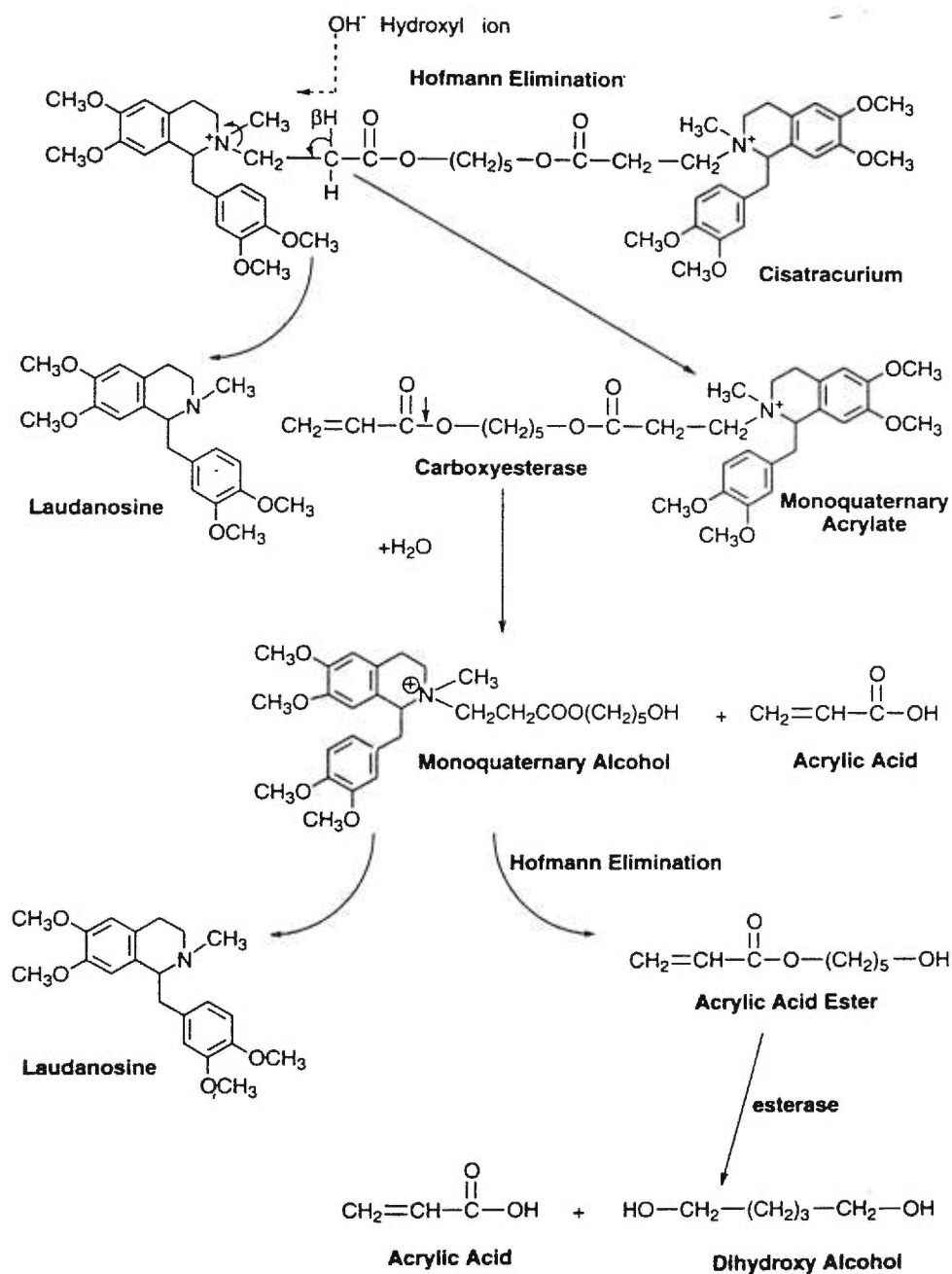


Figure 5: Schéma de dégradation du cisatracurium (reproduit de Welch et al., 1995)

beaucoup plus faibles que celles pouvant entraîner des convulsions chez le chien (Chapple et al., 1987). Compte tenu que le cisatracurium est plus puissant que l'atracurium, on en administre une moins grande dose et par conséquent, une plus faible concentration de laudanosine est atteinte après administration du cisatracurium, comparativement à l'atracurium.

3.4 EFFETS SECONDAIRES

Le cisatracurium est associé à une plus faible libération d'histamine que l'atracurium (Lepage et al., 1996). Selon Lien et coll., aucune réaction cutanée ni effets cardiovasculaires cliniquement significatifs ne sont associés à des doses de cisatracurium allant jusqu'à 8 fois la ED₉₅ chez des patients subissant une procédure chirurgicale sous anesthésie N₂O/opiacé/barbiturique. Le médicament était donné sous forme d'un bolus rapide intraveineux sur 5 secondes afin de maximiser les chances de libération d'histamine (Lien et al., 1995).

4. RELATION PHARMACOCINÉTIQUE/PHARMACODYNAMIQUE

La relation pharmacocinétique/pharmacodynamique d'un médicament peut se subdiviser en trois types de modèles tous reliés, soit le modèle pharmacocinétique, le modèle de liaison et finalement, le modèle pharmacodynamique.

La pharmacocinétique établit la relation de la concentration d'un médicament dans divers tissus du corps en fonction du temps alors que la pharmacodynamie étudie la relation entre la concentration d'un médicament au niveau de son site actif et l'intensité de la réponse pharmacologique.

Dans la majorité des cas, étant donné qu'on ne peut mesurer directement la concentration des médicaments au niveau de leur site actif, on utilise les concentrations plasmatiques (C_p) pour en faire l'estimation. Un certain délai est alors observé entre le temps nécessaire à l'obtention de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et le temps où l'effet maximal apparaît (E_{max}). Pour contrer ce décalage temporel, un modèle proposé par Sheiner et al. introduit la notion de compartiment effet qui devient en équilibre avec le site actif du médicament ou biophase. Ce compartiment effet est un compartiment virtuel additionnel relié au compartiment central par une cinétique d'ordre un (Sheiner et al., 1979).

Le modèle pharmacocinétique choisi dans cette étude est un modèle bicompartimental non traditionnel, c'est-à-dire prenant en considération l'élimination des compartiments central et périphérique du médicament. On relie ensuite le modèle pharmacocinétique à un modèle pharmacodynamique en utilisant la vitesse de transfert entre le compartiment central et la biophase (Keo). Un modèle de liaison paramétrique a été développé dans notre laboratoire en se basant sur le modèle traditionnel développé par Sheiner et al. (1979). Finalement, le modèle pharmacodynamique établit la relation entre les concentrations du compartiment effet (CE) et l'effet du médicament (E). L'équation de Hill décrivant le modèle de type sigmoïde avec effet maximal semble

être celle qui caractérise le mieux l'effet des bloqueurs neuromusculaires. On a évalué ensuite différents paramètres pharmacodynamiques, tels la concentration dans le compartiment effet à 50% du bloc maximal et le degré de sigmoïdité de la courbe (γ). Les équations ayant servi à estimer les différents paramètres pharmacocinétiques/ pharmacodynamiques de cette étude sont présentées à l'annexe A.

5. BUT DU PROJET DE RECHERCHE

Mon projet de recherche avait pour but d'étudier la pharmacocinétique du cisatracurium et de ses principaux métabolites, la laudanosine et l'alcool monoquaternaire, ainsi que la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique du cisatracurium chez des patients sains classés ASA I et II, suivant une courte infusion de cisatracurium ($2 \times ED_{95}$) lors de procédures chirurgicales d'au moins une heure sous anesthésie au propofol.

Cette étude constitue la première étude à caractériser la pharmacocinétique et la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique du cisatracurium lors d'une anesthésie au propofol. Le propofol étant de plus en plus utilisé comme agent anesthésiant, il est important de caractériser chez le patient sain le devenir du cisatracurium ainsi que sa relation concentration – effet sous anesthésie au propofol. Cette relation concentration – effet peut être utilisée par la suite pour optimiser le dosage du cisatracurium chez d'autres populations de patients.

Le recrutement des patients a eu lieu à l'hôpital Royal Victoria à Montréal. Le protocole a été préalablement approuvé par le comité d'éthique et les patients ont tous donné par écrit leur consentement éclairé.

6. ARTICLE

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cisatracurium after a Short Infusion in Patients under Propofol Anesthesia

Tuong-Vi Tran, BPharm, Pierre Fiset, MD, and France Varin, PhD

Anesthesia Analgesia (sous presse)

6.1 ABSTRACT

Fourteen ASA I and II patients were recruited to assess the pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of cisatracurium under nitrous oxide/sufentanil/propofol anesthesia. The electromyographic response of the abductor digiti minimi muscle was recorded upon train-of-four stimulation of the ulnar nerve. A 0.1 mg/kg dose of cisatracurium was given as an infusion over 5 minutes. Arterial plasma concentrations of cisatracurium and its major metabolites were measured by high-performance liquid chromatography. A nontraditional two-compartment pharmacokinetic model with elimination from central and peripheral compartments was used. The elimination rate constant from the peripheral compartment (K_{20}) was fixed to the *in vitro* rate of degradation of cisatracurium in human plasma (0.0237 min^{-1}). The mean terminal half-life of cisatracurium was $23.9 \pm 3.3 \text{ min}$ and its total clearance averaged $3.7 \pm 0.8 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Using this model, the volume of distribution at steady state was significantly increased compared to that obtained when central elimination only is assumed (0.118 ± 0.027 vs. $0.089 \pm 0.017 \text{ L/kg}$). The effect - plasma equilibration rate constant (K_{eo}) was $0.054 \pm 0.013 \text{ min}^{-1}$. The EC_{50} ($153 \pm 33 \text{ ng/ml}$) was 56 % higher than that reported in patients anesthetized with volatile anesthetics, which suggests that compared to inhaled anesthetics, a cisatracurium neuromuscular block is enhanced to a lesser degree by propofol.

6.2 IMPLICATIONS

The drug concentration – effect relationship of the muscle relaxant cisatracurium has been characterized under balanced and isoflurane anesthesia. Since propofol is now widely used as an IV anesthetic, it was important to characterize the biological fate and the concentration - effect relationship of cisatracurium under propofol anesthesia as well.

6.3 INTRODUCTION

Several studies have been conducted to evaluate the pharmacokinetics of cisatracurium in healthy anesthetized patients under balanced or isoflurane anesthesia (1-7) where cisatracurium was given either as a bolus (1,4,5,7) or a bolus followed by a bolus or an infusion (2,3,6). In most of these studies (1,2,3,6), peripheral elimination was accounted for in the pharmacokinetic analysis of cisatracurium and the corresponding rate constant given the *in vitro* degradation rate in human plasma previously determined by Welch et al. (8). The pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationship of cisatracurium has already been characterized in patients using a population approach (3,6) or a traditional design, which allowed for the administration of an intubating dose of succinylcholine prior to cisatracurium (5). In view of the widespread use of propofol as an IV anesthetic, it was important to characterize the biological fate and the concentration - effect relationship of cisatracurium under propofol anesthesia as well. Therefore, this study was designed to determine the pharmacokinetic and PK/PD profile of cisatracurium following a five minute infusion of cisatracurium in patients undergoing elective surgery under propofol anesthesia.

6.4 METHODS

The study protocol was approved by the Royal Victoria Hospital Ethics Committee and all participating patients gave written, informed consent prior to entry in the study. ASA I or II patients aged from 18 to 65 yr and scheduled for elective surgery of more than one hour were recruited. Patients were excluded if showing any evidence of clinically significant pulmonary, psychiatric, neurologic, neuromuscular or cardiovascular disease, as well as significant renal or liver impairment. A history of malignant hyperthermia, unusual sensitivity to neuromuscular blocking drugs or an intake of medications known or suspected to affect neuromuscular function constituted other exclusion criteria.

Usual monitors were used. Seven of 14 patients were premedicated with IV midazolam (1-2 mg). An arterial line and an indwelling catheter were installed respectively in the radial artery and a peripheral vein of the forearm. Surface electrodes for electromyographic (EMG) recording were installed in the contralateral arm. General anesthesia was induced with a bolus of sufentanil 0.2 to 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ and propofol 1-2 mg/kg. Immediately after induction, the EMG response of the abductor digiti minimi muscle to the train-of-four stimulation of the ulnar nerve (2 Hz for 2 sec) every 10 seconds was measured with a Datex NMT 100. Once calibration of the T1 response (first twitch of the train-of-four) was obtained, cisatracurium 0.1 mg/kg was administered IV over 5 minutes. The trachea was then intubated. Anesthesia was maintained with propofol 75 to 120 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, sufentanil 0.2 to 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ and $\text{N}_2\text{O}/\text{O}_2$ (70%/30%). If a patient medically required maintenance of neuromuscular block, the protocol allowed for administration of vecuronium after 75% T1 recovery from the initial dose of cisatracurium. Muscle relaxation was measured until complete spontaneous recovery or full reversal with neostigmine/glycopyrrolate (if incomplete recovery by the end of the surgery).

Due to a drift of the EMG response, the T1 response after complete recovery often did not go back to the initial level. When this happened, we applied a correction factor, $F = T1_{start} / T1_{end}$, to obtain: $T1_{corrected} = F \cdot T1_{measured}$ where $T1_{start}$ is the T1 value at calibration and $T1_{end}$ is the T1 value at complete recovery. $T1_{corrected}$ was obtained only for the data measured during the recovery phase and was used for PK/PD modeling. Since the infusion of cisatracurium was started immediately after the calibration, we assumed that the drift was negligible during the installation of the neuromuscular block.

Arterial blood samples, 5 ml, were drawn before and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 minutes after the start of the infusion and a venous sample was taken at 480 minutes. Additional samples were taken at approximately 25, 50 and 75% neuromuscular block. Blood samples were collected in precooled Vacutainer tubes containing heparin, immediately centrifuged in Eppendorf tubes (45 sec at 10 000 rpm). After centrifugation, the plasma was acidified to pH 3-4 with sulfuric acid 2 M (30 μ l/ml of plasma) and frozen on dry ice. The samples were stored at -70°C until analyzed.

Cisatracurium, laudanosine and monoquaternary alcohol plasma concentrations were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) coupled with fluorescence detection. The method used is similar to that recently published for cisatracurium and its metabolites in human urine (9). Bond Elut® phenyl solid phase extraction cartridges (Varian, Harbor City, California) were used for the extraction of cisatracurium and its metabolites. N-methyl laudanosine (500 ng/ml of plasma) was used as an internal standard. After several purification steps, the eluent was reduced in volume and an aliquot injected directly into the HPLC system, using an autosampler (Shimadzu, Kyoto, Japan). Cisatracurium and its metabolites were separated with a Phenomenex® Spherisorb strong cation exchanger column (150 X 4.6 mm i.d., 5 μ m; Phenomenex®, Torrance, California) using a stepwise gradient (Thermo Separation

Products, Riviera Beach, Florida). The mobile phase changed from a first phase (14 mM Na₂SO₄ in 0.5 mM H₂SO₄:ACN (40:60)) during 5 minutes to a second phase (70 mM Na₂SO₄ in 0.5 mM H₂SO₄:ACN (40:60)) during 6 minutes. The column was maintained at 50°C. The fluorescence detector (Hewlett Packard, Waldbronn, Germany) excitation and emission wavelengths were set at 280 and 320 nm, respectively. The coefficients of variation for cisatracurium and the metabolites for between-run precision were less than 8% at concentrations ranging from 4.88 to 2500 ng/ml for cisatracurium and 1.95 to 1000 ng/ml for the metabolites. The percentage of accuracy of the assay was 99 ± 9% for cisatracurium, 101 ± 2% for laudanosine and 100 ± 1% for monoquatarnary alcohol.

The pharmacokinetics of cisatracurium was evaluated with a nontraditional two-compartment model with a zero-order input rate and elimination from both central and peripheral compartments using WinNonlin software. In preliminary analysis, a three-compartment model was not justified according to Akaike's criterion. The following exit-site dependent parameters were derived: Vd_{ss} (volume of distribution at steady state), K₁₀ (first-order rate constant associated with the elimination of drug from compartment 1), K₁₂ (first-order rate constant associated with the movement of drug from compartment 1 to compartment 2) and K₂₁ (first-order rate constant associated with the movement of drug from compartment 2 to compartment 1). The elimination rate constant from the peripheral compartment (K₂₀) was fixed at a value of 0.0237 min⁻¹ which corresponds to the *in vitro* rate of degradation of cisatracurium in human plasma (pH 7.4 and 37°C) as reported by Welch et al. (8). In that model, K₂₀ is assumed equivalent to the Hofmann elimination rate constant since Hofmann degradation is thought to be the only elimination pathway from the peripheral compartment. The organ clearance (Cl_{org}) was calculated using the following equation: $Cl_{org} = V_1(K_{10} - K_{20})$ as previously described by Fisher et al. (10). The relative contribution of organ clearance (%Cl_{org}) was obtained as follows: $\%Cl_{org} = Cl_{org} / Cl_{tot} \times 100$. Traditional pharmacokinetic analysis considering central

elimination only was performed to characterize the magnitude of the underestimation of the Vd_{ss} by this model.

The PK/PD analysis was performed in a sequential manner using the parameters derived from the nontraditional two-compartment pharmacokinetic analysis, a parametric link (K_{eo}) and the sigmoid E_{max} model (EC_{50} and γ). A weighting function of $1/(\text{predicted } Y)^2$ and 1 was applied for pharmacokinetic and PK/PD data, respectively.

The pharmacokinetic parameters ($t_{1/2}$, C_{max} , $AUC_{0 \rightarrow \infty}$) of the two major metabolites of cisatracurium, laudanosine and monoquaternary alcohol, were obtained using a noncompartmental approach with standard equation formulas (11).

Results obtained for both models were compared using paired t-tests (K_{10} and K_{12}) or Wilcoxon signed rank tests (Vd_{ss} and K_{21}) when the normality test failed. The threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$.

6.5 RESULTS

The study group consisted of 5 men and 9 women, ranging in age from 25 to 65 yr (mean 46 ± 12 yr). Ten ASA I and four ASA II patients underwent general and gynecological surgical procedures. The mean height of the patients was 168 ± 10 cm and their average weight was 72 ± 15 kg. Twelve of 14 patients were within 30% of their ideal body weight.

Figure 6 shows the individual cisatracurium plasma concentration - time curves observed in 14 healthy patients after a 5 minute infusion of 0.1 mg/kg. The average maximum concentration (C_{max}) was 1429 ± 283 ng/ml.

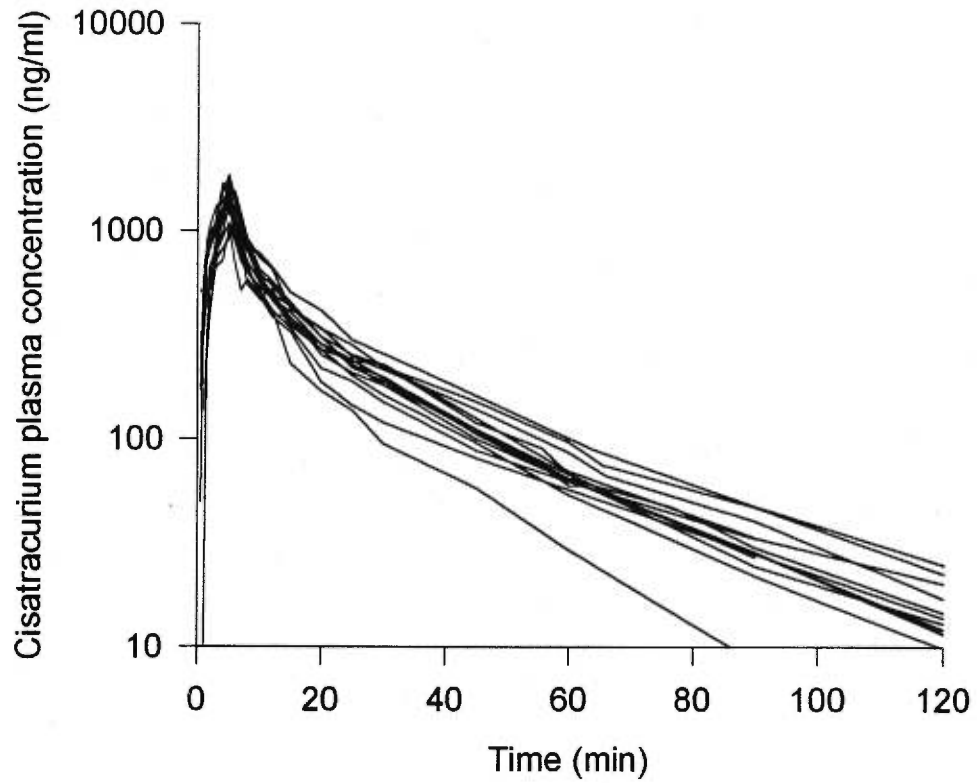


Figure 6: Individual cisatracurium plasma concentration – time curves in patients receiving a 5 minute infusion of 0.1 mg/kg of cisatracurium.

When both central and peripheral elimination were assumed, the micro rate constants K_{10} and K_{21} were decreased by 53% ($p < 0.0001$) and 34% ($p = 0.0001$), respectively whereas K_{12} was increased by 52% ($p < 0.0001$) compared to the values obtained when assuming central elimination only (Table III). This resulted in a 31% significant increase ($p = 0.0001$) of the Vd_{ss} , an exit-site dependent parameter. The organ clearance of cisatracurium accounted for $25 \pm 13\%$ (range 0 to 48%) of total body clearance (Cl_{tot}). In one case a negative value was observed, probably as a result of a model misspecification, and Cl_{org} was given a zero value.

The individual neuromuscular block - time curves are shown in Figure 7 (A). After a five minute infusion, onset times to 90% and maximum T1 suppression ($99 \pm 2\%$) were achieved in 5.4 ± 1.2 and 6.7 ± 2.2 min, respectively. The time to 25, 50 and 75% T1 recovery averaged 53 ± 9 , 59 ± 10 and 65 ± 11 min and the recovery index (time from 25% to 75% T1 recovery) was found to be 13 ± 3 min.

Two patients were excluded from the PK/PD analysis since technical problems occurred during neuromuscular monitoring (Table III). Using the parameters derived with the sigmoid E_{max} model, predicted blocks in function of time were obtained for each patient using a rearrangement of the equation. In Figure 7 (B), the residuals i.e. the difference between the predicted and observed values of neuromuscular block for each individual are plotted in function of time. These residuals were evenly distributed. The predicted blocks were comprised between $\pm 10\%$ of the observed value, exception made for two measurements. Figure 8 illustrates the individual Sigmoid E_{max} curves (neuromuscular block versus predicted effect compartment concentration of cisatracurium) in these patients.

The laudanosine and monoquatery alcohol plasma concentration - time curves are shown in Figure 9 (A) and (B). For laudanosine, one patient was excluded from the pharmacokinetic analysis because plasma concentrations plateaued and the terminal half-life could not be estimated. The average C_{max} of laudanosine and monoquatery

PK parameters		Exit site	
Exit-site independent			
A	(ng/ml)	1908 ± 645	
B	(ng/ml)	402 ± 92	
t _{1/2α}	(min)	2.8 ± 1.0	
t _{1/2β}	(min)	23.9 ± 3.3	
V ₁	(L/kg)	0.035 ± 0.011	
Cl _{tot}	(ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	3.7 ± 0.8	
Exit-site dependent		Central	Central and peripheral
Vd _{ss}	(L/kg)	0.089 ± 0.017	0.118 ± 0.027*
K ₁₀	(min ⁻¹)	0.112 ± 0.027	0.053 ± 0.020*
K ₁₂	(min ⁻¹)	0.126 ± 0.058	0.185 ± 0.074*
K ₂₁	(min ⁻¹)	0.073 ± 0.015	0.049 ± 0.015*
PK/PD parameters		Mean ± SD	
Keo	(min ⁻¹)	0.054 ± 0.013	
t _{1/2Keo}	(min)	13.6 ± 3.2	
EC ₅₀	(ng/ml)	153 ± 33	
γ		6.9 ± 1.3	

*P < 0.05

Values are expressed as mean ± SD; n = 14 for PK; n = 12 for PK/PD

A, B = coefficients; t_{1/2α} = distribution half-life; t_{1/2β} = elimination half-life; V₁ = volume of central compartment; Cl_{tot} = total clearance; Vd_{ss} = volume of distribution at steady state; K₁₀ = first-order rate constant associated with the elimination of drug from compartment 1; K₁₂ = first-order rate constant associated with the movement of drug from compartment 1 to compartment 2; K₂₁ = first-order rate constant associated with the movement of drug from compartment 2 to compartment 1; Keo and t_{1/2Keo} = equilibration rate constant and half-life between central and effect compartments, respectively; EC₅₀ = effect compartment concentration corresponding to 50% neuromuscular block; γ = slope factor.

Tableau III: Two-compartment pharmacokinetic (PK) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of cisatracurium after a 5 minute infusion of 0.1 mg/kg of cisatracurium.

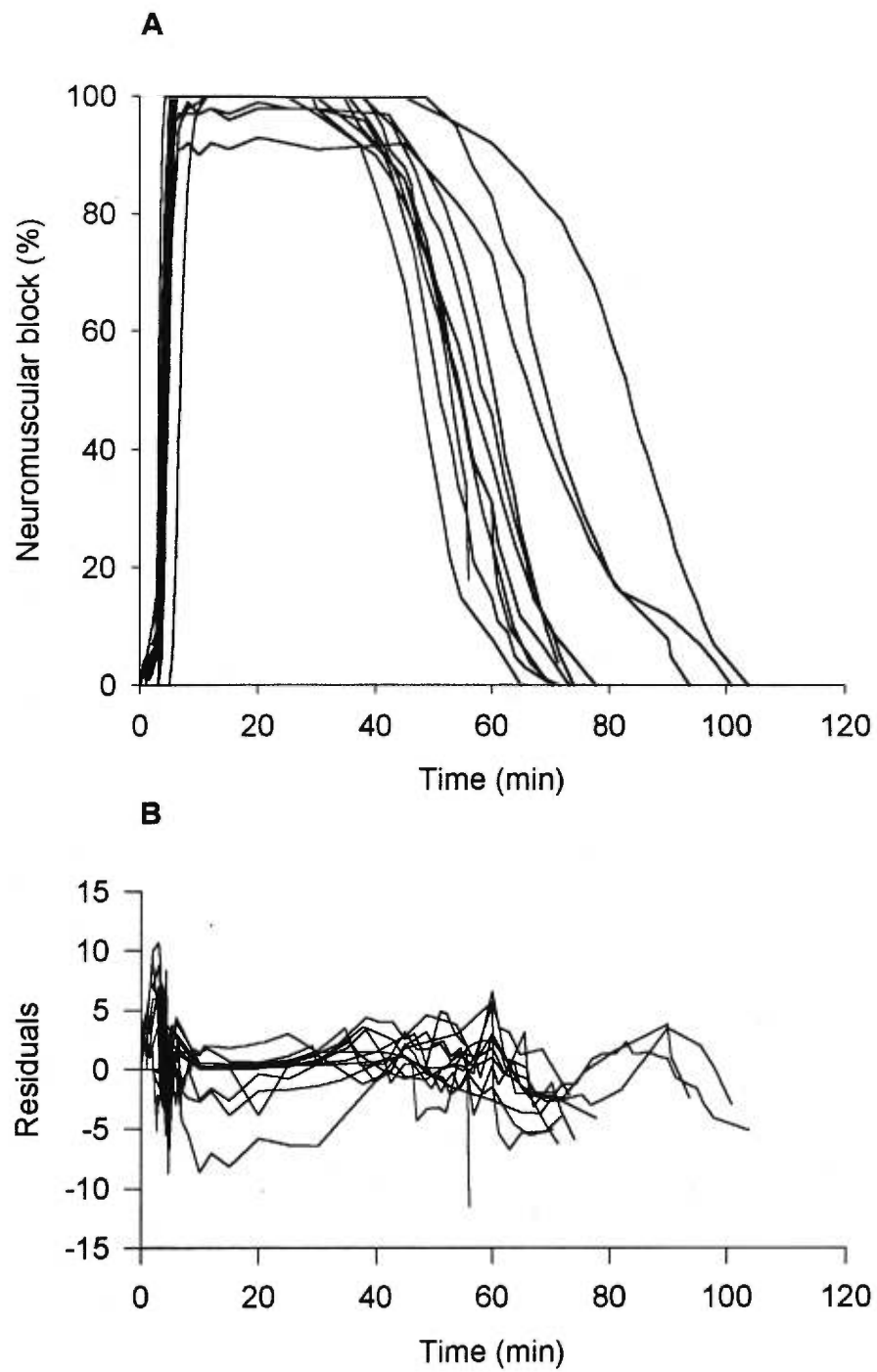


Figure 7: Individual (A) neuromuscular block – time curves and (B) residuals of neuromuscular block at different times after a 5 minute infusion of 0.1 mg/kg of cisatracurium.

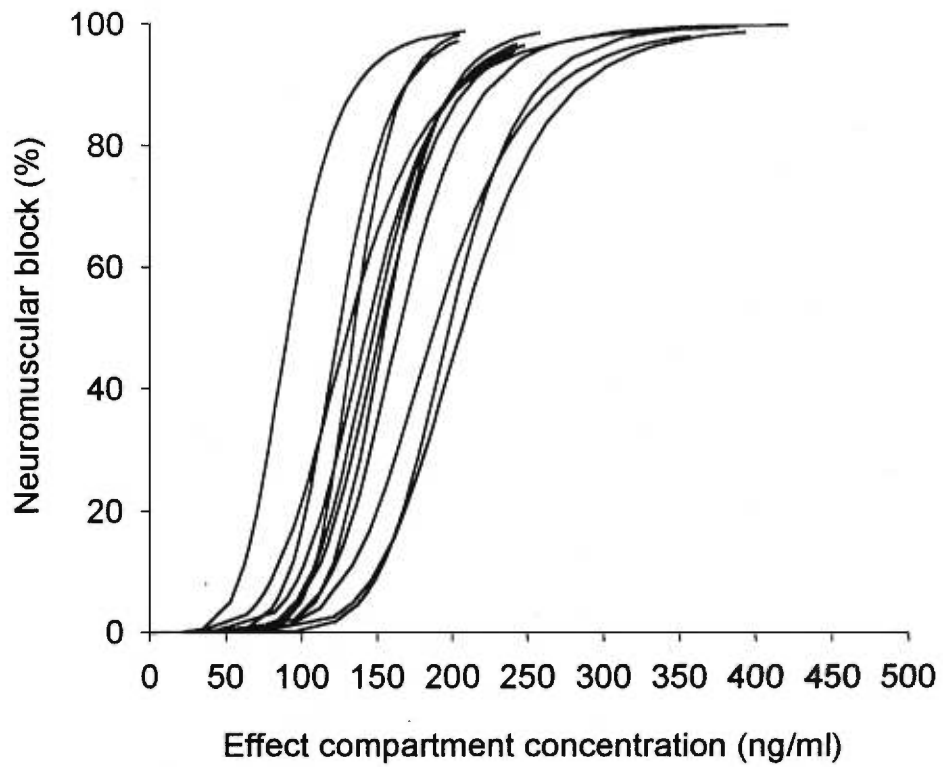


Figure 8: Individual neuromuscular block versus predicted effect compartment concentration after a 5 minute infusion of 0.1 mg/kg of cisatracurium.

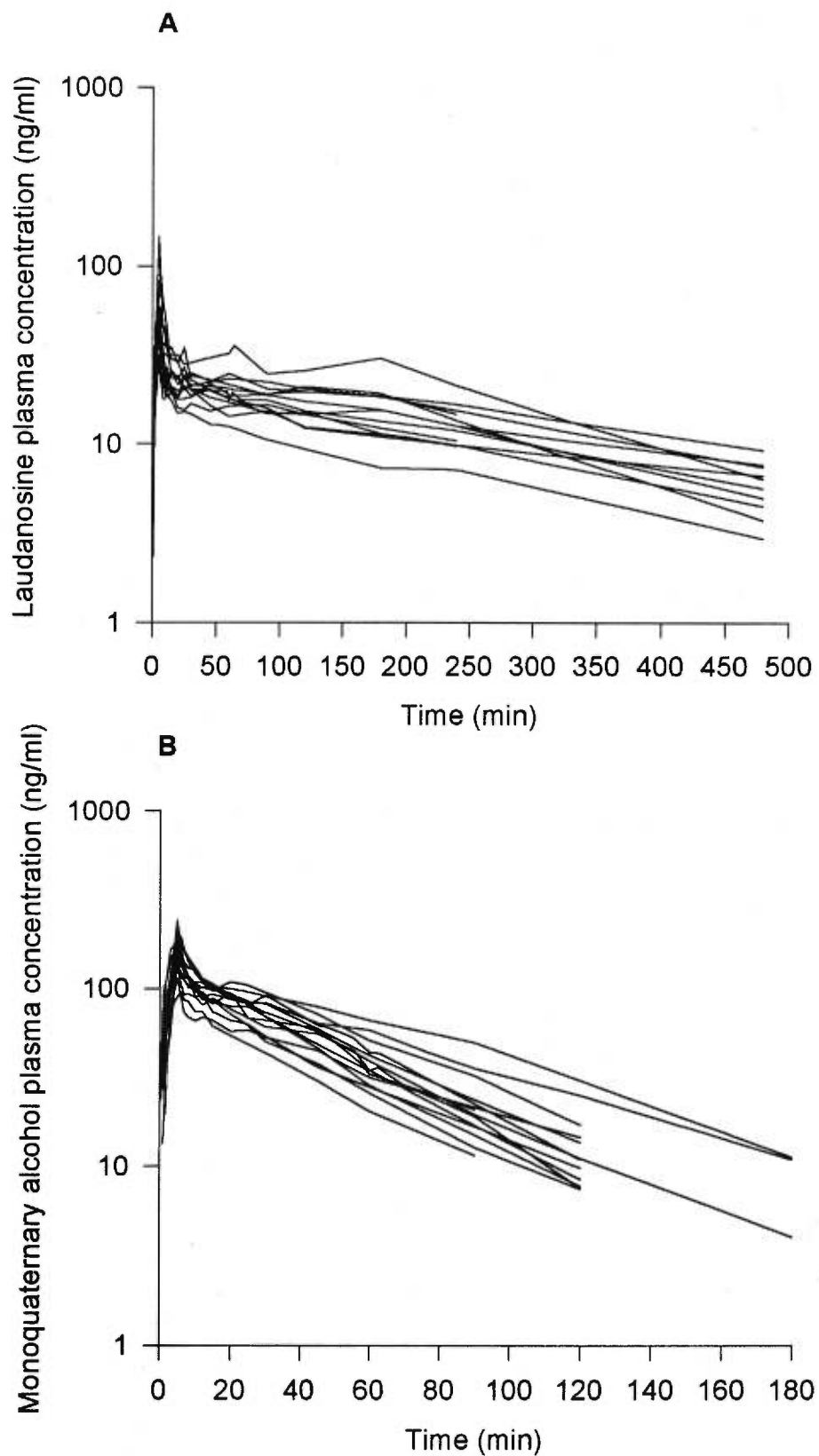


Figure 9: Individual plasma concentration – time curves for (A) laudanosine and (B) monoquaternary alcohol after a 5 minute infusion of 0.1 mg/kg of cisatracurium.

alcohol were 58 ± 31 ng/ml (range from 32 to 146 ng/ml) and 163 ± 41 ng/ml (range from 95 to 243 ng/ml), respectively. The C_{\max} occurred at 5.2 ± 0.7 min for laudanosine and at 5.2 ± 0.6 min for the monoquaternary alcohol. In most of the cases, monoquaternary alcohol plasma levels were below the assay sensitivity after 120 minutes, while laudanosine levels were detectable throughout the sampling period, when available. Table IV shows the data obtained from the noncompartmental pharmacokinetic analysis of laudanosine and monoquaternary alcohol.

6.6 DISCUSSION

Although cisatracurium pharmacokinetics in healthy patients has been well characterized under balanced (1,4) or isoflurane anesthesia (2,3,5-7). This study is the first to evaluate the pharmacokinetics of cisatracurium in patients under propofol anesthesia. The mean $V_{d_{ss}}$ reported herein for cisatracurium is slightly lower than previously reported mean values (0.139 to 0.175 L/kg) (1-3,6). This effect is observed whether or not peripheral elimination is assumed and, in our opinion, is mostly the result from differences in sampling site and schedule. Indeed, arterial samples were drawn in our study with the first sample taken 30 sec after cisatracurium administration. In other studies, either venous (1,6) or both venous and arterial samples (2,3) were drawn 2 or 3 min after cisatracurium administration. Noteworthy, the central volume of distribution (V_1) reported herein is approximately twofold lower than those reported in the retrospective analysis of three pharmacokinetic studies on cisatracurium (1,5,7) published by Kisor et al. (12) and is mostly responsible for the lower $V_{d_{ss}}$ observed in our study. This observation is consistent with a fast arterial sampling schedule. However, differences in anesthetic procedures cannot be excluded.

In our study, the mean total body clearance ($Cl_{tot} = 3.7 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) for cisatracurium is slightly lower than that reported elsewhere where values range between 4.2 and 5.7 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ (1-7). This lower clearance results most probably from the smaller $V_{d_{ss}}$ reported herein. Indeed, because of the organ-independent nature of cisatracurium

PK parameters		Mean \pm SD	[Range]
Laudanosine			
$t_{1/2}$	(min)	249 \pm 81	[127-399]
C_{max}	(ng/ml)	58 \pm 31	[32-146]
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	(ng \cdot ml ⁻¹ \cdot min ⁻¹)	8866 \pm 2352	[4639-12263]
$AUC_{\text{laudanosine}}/AUC_{\text{cisatracurium}}$	(ng \cdot ml ⁻¹ \cdot min ⁻¹)	0.43 \pm 0.10	[0.34-0.69]
Monoquaternary alcohol (MQA)			
$t_{1/2}$	(min)	36 \pm 8	[27-52]
C_{max}	(ng/ml)	163 \pm 41	[95-243]
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	(ng \cdot ml ⁻¹ \cdot min ⁻¹)	6458 \pm 1690	[3709-10404]
$AUC_{\text{MQA}}/AUC_{\text{cisatracurium}}$	(ng \cdot ml ⁻¹ \cdot min ⁻¹)	0.31 \pm 0.05	[0.24-0.41]

n = 13 for laudanosine; n = 14 for monoquaternary alcohol

$t_{1/2}$ = elimination half-life; C_{max} = maximum concentration; $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ = area under the curve from time 0 to ∞ .

Tableau IV: Noncompartmental pharmacokinetic (PK) analysis of laudanosine and monoquaternary alcohol after a 5 minute infusion of 0.1 mg/kg of cisatracurium.

elimination, a positive correlation exists between Vd_{ss} and Cl_{tot} . This effect has already been documented for the two benzyloquinolinium compounds, cisatracurium (12) and atracurium (13). Since the relative decrease in Cl_{tot} is proportional to that in Vd_{ss} , cisatracurium elimination half-life ($t_{1/2\beta} = 23.9$ min) remains within the range of previously published mean values (21.5 to 30.0 min) (1,4-7).

Neglecting the potential contribution of peripheral elimination in the two-compartment pharmacokinetic model led to an overall underestimation of 25 % for Vd_{ss} when compared to the Vd_{ss} derived when assuming both central and peripheral elimination. A similar trend was also observed in Kisor et al.'s retrospective analysis (12).

The relative contribution of organ clearance to the overall cisatracurium elimination is almost identical to that reported by Kisor et al. (12) and shows a large intersubject variability ($\%Cl_{org} = 25 \pm 13\%$ vs. $23 \pm 12\%$). As previously mentioned, a negative value for Cl_{org} was observed in one of our patient and given a zero value. This model misspecification happens when the value assigned to K_{20} proves to be higher than the K_{10} rate constant estimated for this particular patient. Kisor et al. (12) also reported that fixing K_{20} to previously determined mean *in vitro* Hofmann elimination rate constant (8) led to an inaccurate estimation of Cl_{org} in 3 of 31 patients.

Ideally, $K_{in\ vitro}$ should be estimated for each patient. As this was not the case in our study, the authors acknowledge the limitations of the current approach. There were two reasons why this was not done in our study. First, the amount of blood was at the limit of what is ethically acceptable. Second, although assuming peripheral elimination (K_{20}) in the pharmacokinetic analysis of neuromuscular blocking agents is not a new concept, its systematic application is quite recent. As K_{20} cannot be determined independently, the accepted model (10) assumes that K_{20} is equal to $K_{in\ vitro}$. This may explain why the $K_{in\ vitro}$ value determined by Welch's group (8) for cisatracurium was systematically used in pharmacokinetic studies when the $K_{in\ vitro}$ value for each patient was not determined *a priori* (1,2,3,6,12).

In our study, the estimated half-life of laudanosine is approximately 4 hours. Therefore, during the 8 hour collection period, only 2 half-lives could be covered. This half-life is in the same order as the value obtained by Lien et al. (1) ($t_{1/2} = 4.2 \pm 1.4$ vs. 3.6 ± 2.6 h) after a 0.1 mg/kg dose of cisatracurium. The variability in the estimation of $t_{1/2}$ is probably due to the insufficient sampling duration. For the same dose, monoquaternary alcohol terminal half-life is compatible with the values reported by Lien et al. ($t_{1/2} = 36 \pm 8$ vs. 34 ± 6 min) (1). The values of the $AUC_{\text{metabolite}}/AUC_{\text{cisatracurium}}$ ratio are also similar to that previously published for laudanosine ($AUC_{\text{laudanosine}}/AUC_{\text{cisatracurium}} = 0.43 \pm 0.10$ vs. 0.47 ± 0.28) and for the monoquaternary alcohol ($AUC_{\text{monoquaternary alcohol}}/AUC_{\text{cisatracurium}} = 0.31 \pm 0.05$ vs. 0.31 ± 0.08) after a 0.1 mg/kg dose of cisatracurium (1).

Differences in methodology are often responsible for the large variability of PK/PD parameters obtained by different investigators. Arterial compared to venous blood sampling can influence the Keo value and the EC_{50} of neuromuscular blocking agents (14). Arterial sampling would therefore tend to decrease the Keo value of cisatracurium and increase its EC_{50} . This might explain the faster Keo (0.071 min^{-1}) and lower EC_{50} (98 ng/ml) values reported in Sorooshian's study (6) where venous samples were drawn.

The anesthetic procedure may also influence the estimation of PK/PD parameters for neuromuscular blocking agents. In particular, inhaled agents (15) or a succinylcholine intubating dose (16) has been shown to decrease the EC_{50} value. The fact that isoflurane was used as the anesthetic agent in two studies (5,6) has probably contributed to the fact that their EC_{50} is lower than that reported herein. This finding suggests that, in contrast to isoflurane, propofol may not enhance the effect of cisatracurium. However, a contribution of the neuromuscular monitoring technique (EMG vs. twitch tension) cannot be excluded.

Despite obvious differences in methodology, the Keo and EC₅₀ values reported herein are almost identical to those obtained in a population study where 241 patients received various regimens (bolus or infusion) of cisatracurium under different types of anesthetic procedures (inhaled or opioid) (3).

In conclusion, this is the first report to document the pharmacokinetics and PK/PD of cisatracurium and its metabolites under propofol anesthesia. For discussion purposes, our results were compared with those obtained in previous studies where different anesthetics or methodological approaches were used, with all the limitations associated with historical comparisons. Despite this, our results are in general agreement with those already reported but suggest that, compared to inhaled anesthetics, a cisatracurium neuromuscular block is less enhanced by propofol.

6.7 ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Dr. Graziella Soulban for enabling the realization of this study, Ms. Johanne Couture for her technical assistance and Ms. Mirella Di Simone for her assistance in the clinical part of this study.

6.8 REFERENCES

1. Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, et al. Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 300-8.
2. Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH Jr. Dose proportionality of cisatracurium. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 625-29.

3. Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH Jr. Prospective use of population pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of cisatracurium. *Pharm Res* 1997; 14: 91-7.
4. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1*R-cis* 1'*R-cis* atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 75: 431-5.
5. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996; 76: 624-8.
6. Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 1083-91.
7. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 520-5.
8. Welch RM, Brown A, Ravitch J, Dahl R. The in vitro degradation of cisatracurium, the R, *cis*-R'-isomer of atracurium, in human and rat plasma. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 132-42.
9. Bryant BJ, James CD Jr., Cook DR, Harrelson JC. High performance liquid chromatographic assay for cisatracurium and its metabolites in human urine. *J Liq Chrom & Rel Technol* 1997; 20: 2041-51.

10. Fisher DM, Canfell PC, Fahey MR, et al. Elimination of atracurium in humans: contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* 1986; 65: 6-12.
11. Gibaldi M, Perrier D. *Pharmacokinetics*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker, Inc., 1982.
12. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, et al. Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesth Analg* 1996; 83: 1065-71.
13. Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 1989; 62: 177-83.
14. Donati F, Varin F, Ducharme J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium obtained with arterial and venous samples. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 515-22.
15. Stanski DR, Ham J, Miller RD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine during nitrous oxide-narcotic and halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 1979; 51: 235-41.
16. Donati F, Gill SS, Bevan DR, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium with and without previous suxamethonium administration. *Br J Anaesth* 1991; 66: 557-61.

7. DISCUSSION

Cette étude a permis de caractériser la relation pharmacocinétique et pharmacodynamique du cisatracurium suivant une courte infusion chez le patient anesthésié.

Des études publiées antérieurement ont évalué la pharmacocinétique du cisatracurium mais dans des conditions différentes des nôtres, soit après un bolus (Lien et al., 1996; Eastwood et al., 1995; De Wolf et al., 1996; Ornstein et al., 1996) ou encore après un bolus suivi d'un bolus ou d'une infusion (Schmith et al., 1997a; Schmith et al., 1997b; Sorooshian et al., 1996) sous anesthésie balancée (Lien et al., 1996; Eastwood et al., 1995) ou isoflurane (Schmith et al., 1997a; Schmith et al., 1997b; De Wolf et al., 1996; Sorooshian et al., 1996; Ornstein et al., 1996).

Comme dans notre analyse pharmacocinétique, plusieurs études mentionnées précédemment (Lien et al., 1996; Schmith et al., 1997a; Schmith et al., 1997b; Sorooshian et al., 1996) ont pris en considération l'élimination périphérique du cisatracurium. La valeur du taux de dégradation *in vitro* du cisatracurium dans le plasma humain ($0,0237 \text{ min}^{-1}$) déterminée par Welch et collaborateurs (Welch et al., 1995) était alors attribuée à la valeur de K_{20} .

Notre étude est la première étude à analyser la pharmacocinétique du cisatracurium chez le patient anesthésié au propofol. Le tableau V fait ressortir les différences entre ces études au niveau de la méthodologie et des résultats obtenus.

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus dans le cadre de cette étude se situent dans le même ordre de grandeur que les résultats publiés antérieurement. Cependant, les différences notées peuvent s'expliquer par les diverses méthodologies employées, plus particulièrement en ce qui concerne le type d'anesthésie et de prélèvements sanguins.

	Lien et al., 1996	Schmith et al., 1997a	Schmith et al., 1997b	Eastwood et al., 1995	De Wolf et al., 1996	Sorooshian et al., 1996	Omstein et al., 1996	Notre étude
Nombre de patients	n = 20 (sujets sains)	n = 169	n = 241	n = 15 (contrôles) n = 17 (insuff. rénaux)	n = 11 (contrôles) n = 14 (insuff. hép.)	n = 31 (jeunes) n = 33 (âgés)	n = 12 (jeunes) n = 12 (âgés)	n = 15 (sujets sains)
Mode d'administration	bolus 10 patients → 0.1 mg/kg 10 patients → 0.2 mg/kg	bolus 0.1-0.4 mg/kg + bolus ou infusion	dose initiale 0.015-0.8 mg/kg + bolus ou infusion	bolus 0.1 mg/kg	bolus 0.1 mg/kg	bolus 0.1 mg/kg + bolus ou infusion	bolus 0.1 mg/kg	infusion (5 min) 0.1 mg/kg
Prélèvements sanguins	veineux	artériels + veineux	artériels + veineux	veineux	artériels	veineux	artériels	artériels
Type d'anesthésie	midazolam thiopental fentanyl	balancée ou isoflurane	inhalation ou opioïde	midazolam thiopentone fentanyl	midazolam thiopentone fentanyl suxamethonium isoflurane	temazepam thiopental fentanyl isoflurane	midazolam thiopental fentanyl isoflurane	midazolam propofol sufentanil
Type d'analyse	- non comp. ¹ - 2 comp. avec élim. périph. ² ($K_{2p} = 0,0237 \text{ min}^{-1}$)	population 2 comp. avec élim. périph. ($K_{2p} = 0,0237 \text{ min}^{-1}$)	population 2 comp. avec élim. périph. ($K_{2p} = 0,0237 \text{ min}^{-1}$)	2 comp.	non comp.	population 2 comp. avec élim. périph. ($K_{2p} = 0,0237 \text{ min}^{-1}$)	2 ou 3 comp. sans élim. périph.	2 comp. - élim. centrale - élim. centrale + périph. ($K_{2p} = 0,0237 \text{ min}^{-1}$)
Résultats PK	0.1 mg/kg $t_{1/2p}$ (min) 22.4 ± 2.7^1 24.8 ± 2.1^2 Vd_{ss} (ml/kg) 144 ± 34 Vd_{ss} (ml/kg)* 175 ± 48 Cl_{cr} (ml/min/kg) 5.28 ± 1.23^1 5.09 ± 0.84^2 (± SD)	148.6 ($V_c + V_p$) 4.64 ± 2.5 (% SEM)	144.5 ($V_c + V_p$) 4.57 ± 2.8 (% SEM)	Contrôles 30.0 ± 1.2 9140 ml ($V_1 + V_2$) 293 ± 9.9 ml/min (± SEM)	Contrôles 23.5 ± 3.5 161 ± 23 5.7 ± 0.8 (± SD)	Jeunes 28.4 9.7 L [7.6-11.8] 319 ml/min [293-345]	Jeunes 21.5 ± 2.4 108 ± 13 4.6 ± 0.8 (± SD)	23.9 ± 3.3 89 ± 17 118 ± 27 3.7 ± 0.8 (± SD)
Résultats PK/PPD			0.0575 ± 11.6 141.0 ± 5.9 (% SEM)		0.179 ± 0.079 98 ± 34 (± SD)	$0.071 [0.066-0.077]$ 98 [87-110]		0.054 ± 0.013 153 ± 33 (± SD)

*avec élimination périphérique

Tableau V: Tableau comparatif des différentes études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur le cisatracurium

Tout d'abord, lorsque l'on prend en considération l'élimination périphérique du médicament, le volume de distribution à l'équilibre obtenu ($V_{d_{ss}} = 118$ ml/kg) est légèrement inférieur aux valeurs moyennes publiées antérieurement ($V_{d_{ss}} = 139$ à 175 ml/kg) (Lien et al., 1996; Schmith et al., 1997a, Schmith et al., 1997b; Sorooshian et al., 1996). On observe également une valeur plus faible de $V_{d_{ss}}$ en tenant compte seulement de l'élimination centrale du cisatracurium. À notre avis, cela peut s'expliquer en grande partie par le type et les temps de prélèvements sanguins.

Dans notre étude, les échantillons étaient prélevés de façon artérielle alors que dans les autres études, on effectuait des prélèvements veineux (Lien et al., 1996; Sorooshian et al., 1996) ou à la fois artériels et veineux (Schmith et al., 1997a; Schmith et al., 1997b).

De plus, les temps de prélèvement ont une influence sur la valeur de $V_{d_{ss}}$. Il est important de prendre en considération le premier temps de prélèvement sanguin, car cela peut influencer les valeurs de A et de B et par conséquent, la valeur de $V_{d_{ss}}$. Dans notre étude, le premier échantillon sanguin était prélevé 30 secondes après le début de l'infusion alors que dans les autres études, 2 à 3 minutes s'écoulaient avant le premier prélèvement. Il est à noter également que le volume du compartiment central (V_1) observé dans notre étude est de deux fois inférieur aux valeurs rapportées dans l'étude rétrospective de Kisor et al. regroupant les résultats de trois études (Lien et al., 1996; De Wolf et al., 1996; Ornstein et al., 1996). Étant donné que le $V_{d_{ss}}$ est la somme des volumes du compartiment central (V_1) et du compartiment périphérique (V_2), cela pourrait expliquer la valeur plus faible de $V_{d_{ss}}$. Cette observation est en accord avec un premier temps de prélèvement plus hâtif.

De plus, on ne peut exclure l'influence de la procédure anesthésique sur le $V_{d_{ss}}$. Dans notre cas, le propofol était l'agent anesthésiant utilisé alors que dans les autres études, on avait recours à l'anesthésie par inhalation (Schmith et al., 1997a; Schmith et al., 1997b; De Wolf et al., 1996; Sorooshian et al., 1996; Ornstein et al., 1996).

Le Vd_{ss} peut varier selon le modèle pharmacocinétique utilisé, c'est-à-dire considérant ou non l'élimination périphérique du médicament. Dans cette étude, il y a sous-estimation de 25% de la valeur de Vd_{ss} sans élimination périphérique, comparativement à celle obtenue avec élimination centrale et périphérique. Les résultats de l'étude rétrospective de Kisor et al. (Kisor et al., 1996) démontrent également une sous-estimation du Vd_{ss} dans le modèle sans élimination périphérique du cisatracurium.

La valeur obtenue en ce qui concerne la clairance totale du cisatracurium ($Cl_{tot} = 3.7$ ml/min/kg) est légèrement inférieure aux valeurs moyennes publiées antérieurement, variant entre 4.2 et 5.7 ml/min/kg (Lien et al., 1996; Schmith et al., 1997a; Schmith et al., 1997b; Eastwood et al., 1995; De Wolf et al., 1996; Sorooshian et al., 1996; Ornstein et al., 1996). Cette valeur plus faible de Cl_{tot} pourrait être due à la valeur plus faible de Vd_{ss} obtenue. En raison de l'élimination organe-indépendante de certains composés benzyloquinolines, il y a une corrélation positive entre la Cl_{tot} et le Vd_{ss} . Cet effet a été rapporté pour l'atracurium (Parker et al., 1989) ainsi que pour le cisatracurium (Kisor et al., 1996)

La contribution relative de la clairance organique du cisatracurium est similaire à celle obtenue par Kisor et collaborateurs chez 31 sujets sains ($\%Cl_{org} = 25$ vs. 23%), lorsque l'élimination périphérique du médicament est prise en considération (Kisor et al., 1996). Dans notre étude, la Cl_{org} variait d'une valeur négative à 48%. Dans le cas d'un seul patient, on a obtenu une valeur négative, c'est-à-dire que K_{20} était supérieur à K_{10} . La valeur de zéro était alors attribuée à la clairance organique. Le fait d'attribuer une valeur historique à K_{20} (Welch et al., 1995) peut introduire un biais. L'idéal serait donc de déterminer une valeur de K_{20} propre à chaque patient.

Étant donné une diminution relative proportionnelle entre les valeurs obtenues de Cl_{tot} et de Vd_{ss} , le temps de demi-vie d'élimination de notre étude ($t_{1/2\beta} = 23.9$ min) est comparable aux valeurs moyennes publiées par d'autres groupes de recherche (21.5 à

30.0 min) (Lien et al., 1996; Eastwood et al., 1995; De Wolf et al., 1996; Sorooshian et al., 1996; Ornstein et al., 1996).

Les paramètres pharmacocinétiques obtenus pour les principaux métabolites du cisatracurium, la laudanosine et l'alcool monoquaternaire, ont été comparés à ceux obtenus par Lien et al. (Lien et al., 1996). Pour la laudanosine, le temps de demi-vie obtenu est comparable après une dose de 0,1 mg/kg de cisatracurium ($t_{1/2} = 4,2 \pm 1,4$ vs. $3,6 \pm 2,6$ h) (Lien et al., 1996). La grande variabilité dans l'estimation du $t_{1/2}$ est probablement due à la période d'échantillonnage insuffisante. Étant donné qu'on estime à approximativement quatre heures la demi-vie de la laudanosine, une période d'échantillonnage de huit heures couvrirait seulement deux demi-vies de l'élimination. La demi-vie de l'alcool monoquaternaire, beaucoup plus courte que celle de la laudanosine, est comparable à celle obtenue par Lien et al. ($t_{1/2} = 36 \pm 8$ vs. 34 ± 6 min) (Lien et al., 1996).

Le ratio de l'aire sous la courbe des métabolites comparativement à celle du cisatracurium ($SSC_{\text{métabolites}}/SSC_{\text{cisatracurium}}$) nous donne une indication du taux de formation des métabolites. Les ratios obtenus sont comparables à ceux publiés antérieurement pour la laudanosine ($SSC_{\text{laudanosine}}/SSC_{\text{cisatracurium}} = 0,43 \pm 0,10$ vs. $0,47 \pm 0,28$) et pour l'alcool monoquaternaire ($SSC_{\text{alcool monoquaternaire}}/SSC_{\text{cisatracurium}} = 0,31 \pm 0,05$ vs. $0,31 \pm 0,08$) après une dose de 0,01 mg/kg de cisatracurium (Lien et al., 1996).

Peu de données pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD), telles valeurs de Keo , CE_{50} ou γ , ont été publiées jusqu'à maintenant (Schmith et al., 1997b; De Wolf et al., 1996; Sorooshian et al., 1996). Deux des trois études qui ont évalué la relation PK/PD du cisatracurium constituent des études de population (Schmith et al., 1997b; Sorooshian et al., 1996). Cette étude constitue la première étude non dite de population (prélèvements intensifs) à analyser la relation PK/PD du cisatracurium chez le patient anesthésié au propofol.

Un prélèvement artériel comparativement à veineux peut influencer les valeurs de Keo et CE_{50} (Donati et al., 1991c). Un prélèvement artériel aurait pour effet de diminuer la valeur de Keo et d'augmenter celle de CE_{50} . Dans cette étude, la valeur obtenue de Keo est plus faible (0,054 vs. 0,071 min^{-1}) et celle de CE_{50} plus élevée (153 vs. 98 ng/ml) que les valeurs rapportées dans l'étude de Sorooshian et al. dans laquelle des échantillons veineux ont été prélevés (Sorooshian et al., 1996).

De plus, la valeur de CE_{50} que nous avons obtenue est supérieure aux valeurs obtenues dans deux études où l'isoflurane est utilisé comme agent anesthésiant (De Wolf et al., 1996; Sorooshian et al., 1996). Ces résultats suggèrent que, contrairement à l'isoflurane, le propofol ne potentialiserait pas l'effet du cisatracurium. L'influence de la procédure anesthésique (Stanski et al., 1979) ainsi que l'administration d'une dose de succinylcholine (Donati et al., 1991a) pour fins d'intubation sur l'estimation des paramètres PK/PD des bloqueurs neuromusculaires est bien connue. De plus, le type de monitoring de la fonction neuromusculaire (électromyographie vs. mécanographie) pourrait avoir une influence sur ces paramètres PK/PD.

Malgré des différences importantes au niveau de la méthodologie employée, les résultats de Keo et CE_{50} de notre étude sont semblables à ceux rapportés par Schmith et collaborateurs (Schmith et al., 1997b) dans une étude de population regroupant 241 patients ayant reçu un bolus ou une infusion de cisatracurium sous différents types d'anesthésie (agents volatils ou opiacé).

En conclusion, cette étude a permis de caractériser la pharmacocinétique ainsi que la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique du cisatracurium chez des patients sous anesthésie au propofol. Les résultats obtenus furent comparés à ceux de d'autres études publiées antérieurement utilisant différents agents anesthésiants et approches méthodologiques. Les comparaisons historiques comportent certaines limites mais elles ont été faites à des fins de discussion et se veulent informatives. Les résultats obtenus tendent à confirmer ceux rapportés par d'autres études mais suggèrent que comparativement aux agents volatils, le blocage neuromusculaire produit par le cisatracurium serait moins potentialisé par le propofol.

BIBLIOGRAPHIE

- AGLAN MY et Pollard BJ. Molecular mechanisms of neuromuscular blocking agents: Is the increased understanding of importance to the practising anaesthetist? Pharmac Ther 1995; 68: 365-83.
- AITKENHEAD AR et Smith G. Neuromuscular blockade. Dans: Aitkenhead AR et Smith G, eds. Textbook of anaesthesia. New York: Churchill Livingstone, 1990: 211-24.
- ALLOUL K, Whalley DG, Shutway F, Ebrahim Z et Varin F. Pharmacokinetic origin of carbamazepine-induced resistance to vecuronium neuromuscular blockade in anesthetized patients. Anesthesiology 1996; 84: 330-9.
- BASTA SJ, Ali HH, Savarese JJ, Sunder N, Gionfriddo M, Cloutier G, Lineberry C et Cato AE. Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW33A): A new non-depolarizing muscle relaxant. Anesth Analg 1982; 61: 723-29.
- BASTA SJ, Savarese JJ, Ali HH, Embree PB, Schwartz AF, Rudd GD et Wastila WB. Clinical pharmacology of doxacurium chloride: A new long-acting nondepolarizing muscle relaxant. Anesthesiology 1988; 69: 478-86.
- BELMONT MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, Eppich L et Savarese JJ. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology 1995; 82: 1139-45.
- BENCINI AF, Houwertjes MC et Agoston S. Effects of hepatic uptake of vecuronium bromide and its putative metabolites on their neuromuscular blocking actions in the cat. Br J Anaesth 1985; 57:789-95.
- BOWMAN WC. Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. Anesth Analg 1980; 59: 935-43.
- BOWMAN WC. Physiology and pharmacology of neuromuscular transmission, with special reference to the possible consequences of prolonged blockade. Intensive Care Med 1993; 19: S45-S53.

- BOWMAN WC, Rodger IW, Houston J, Marshall RJ et McIndewar I. Structure : action relationship among some desacetoxy analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. Anesthesiology 1988; 67: 57-86.
- BOYD AH, Eastwood NB, Parker CJR et Hunter JM. Pharmacodynamics of the 1R *cis*-1'R *cis* isomer of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. Br J Anaesth 1995; 74: 400-4.
- BRANDOM BW et Cook DR. Muscle relaxants in children. Semin Anesth 1985; 4: 41-51.
- CHAPPLE DJ, Miller AA, Ward JB et Wheatley PL. Cardiovascular and neurological effects of laudanoline: studies in mice and rats, and in conscious and anaesthetized dogs. Br J Anaesth 1987; 59: 218-25.
- DEL CASTILLO J et Katz B. Quantal components of the end-plate potential. J Physiol 1954; 124: 560-73.
- DE WOLF AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, Kerls S et Cook DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. Br J Anaesth 1996; 76: 624-8.
- D'HOLLANDER A. Myorelaxants et antagonistes. Dans: Samii K, ed. Anesthésie-réanimation chirurgicale. Paris: Flammarion Médecine-sciences, 1990: 109-28.
- DONATI F. Onset of action of relaxants. Can J Anaesth 1988; 35: S52-S58.
- DONATI F, Gill SS, Bevan DR, Ducharme J, Théorêt Y et Varin F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium with and without previous suxamethonium administration. Br J Anaesth 1991a; 66: 557-61.
- DONATI F et Meistleman C. Transmission neuromusculaire et monitoring de la curarisation. Dans: Samii K, ed. Anesthésie-réanimation chirurgicale. Paris: Flammarion Médecine-sciences, 1990: 60-68.
- DONATI F, Meistleman C et Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. Anesthesiology 1991b; 74: 833-37.

- DONATI F, Meistleman C et Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. Anesthesiology 1990; 73: 870-5.
- DONATI F, Varin F, Ducharme J, Gill SS, Théorêt Y- et Bevan DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium obtained with arterial and venous blood samples. Clin Pharmacol Ther 1991c; 49: 515-22.
- DREYER F. Acetylcholine receptor. Br J Anaesth 1982; 54: 115-30.
- DURANT NN. The physiology of neuromuscular transmission. Semin Anesth 1984; 3: 262-74.
- EASTWOOD NB, Boyd AH, Parker CJR et Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R-*cis* 1'R-*cis* atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. Br J Anaesth 1995; 75: 431-5.
- FISHER DM, Canfell PC, Fahey MR, Rosen JI, Rupp SM, Sheiner LB et Miller RD. Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. Anesthesiology 1986; 65: 6-12.
- FISHER DM, O'Keeffe C, Stanski DR, Cronnelly R, Miller RD et Gregory GA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine in infants, children, and adults. Anesthesiology 1982; 57: 203-8.
- GUYTON AC. Transmission neuromusculaire; physiologie du muscle lisse. Dans: Guyton AC, ed. Anatomie et physiologie du système nerveux. Montréal: Décarie Éditeur inc., 1989: 117-28.
- HENNIS PJ et Stanski DR. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that govern the clinical use of muscle relaxants. Sem Anesth 1985; 4: 21-30.
- HOLFORD NHG et Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: clinical applications of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. Clin Pharmacokinet 1981; 6: 429-53.
- HULL CJ, English MJM et Sibbald A. Fazadinium and pancuronium: a pharmacodynamic study. Br J Anaesth 1980; 52: 1209-21.
- HUNTER JM. Drug therapy - New neuromuscular blocking drugs. N Engl J Med 1995; 332: 1691-99.

- HUNTER JM, Jones RS et Utting JE. Use of atracurium during general surgery monitored by the train-of-four stimuli. Br J Anaesth 1982; 54: 1243-50.
- KISOR DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Ornstein E et Cook DR. Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. Anesth Analg 1996; 83: 1065-71.
- KOPMAN A. Pancuronium, Gallamine, and d-tubocurarine compared: Is speed of onset inversely related to drug potency? Anesthesiology 1989; 70: 915-20.
- LEE C et Katz RL. Fade of neurally evoked compound electromyogram during neuromuscular block by d-tubocurarine. Anesth Analg 1977; 56: 271-5.
- LEPAGE JY, Malinovsky JM, Malinge M, Lechevalier T, Dupuch C, Cozian A, Pinaud M et Souron R. Pharmacodynamic dose-response and safety study of cisatracurium (51W89) in adult surgical patients during N₂O-O₂-opioid anesthesia. Anesth Analg 1996; 83: 823-29.
- LIEN CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S, Abou-Donia MM et Savarese JJ. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology 1995; 82: 1131-8.
- LIEN CA, Schmith VD, Belmont MR, Abalos A, Kisor DF et Savarese JJ. Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology 1996; 84: 300-8.
- LONGNECKER DE et Murphy FL. Muscle relaxants. Dans: Longnecker DE et Murphy FL, eds. Introduction to anesthesia. Montréal: Saunders, 1992: 110-24.
- MAUCOTEL J. Myorelaxants et anesthésie. Dans: Bachand R et Martin R, eds. Précis d'anesthésie et de réanimation. Montréal: Presses de l'Université de Montréal, 1994: 191-202.
- MARTYN JAJ, White DA, Gronert GA, Jaffe RS et Ward JM. Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Anesthesiology 1992; 76: 822-43.

- MELLINGHOFF H, Radbruch L, Diefenbach C et Buzello W. A comparison of cisatracurium and atracurium: onset of neuromuscular block after bolus injection and recovery after subsequent infusion. Anesth Analg 1996; 83: 1072-5.
- MILLER RD. Skeletal muscle relaxants. Dans: Katzung BG, ed. Basic & clinical pharmacology. Connecticut: Éditions Appleton & Lange, 1992: 371-82.
- MILLER RD, Agoston S, van der Pol F, Booij LH, Crul JF et Ham J. Hypothermia and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pancuronium in the cat. J Pharmacol Exp Ther 1978; 207: 532-8.
- ORNSTEIN E, Lien CA, Matteo RS, Ostapkovich ND, Diaz J et Wolf KB. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. Anesthesiology 1996; 84: 520-5.
- PANSARD JL, Chauvin M, Lebreault C, Gauneau P et Duvaldestin P. Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and adductor pollicis muscle in humans. Anesthesiology 1987; 67: 326-30.
- PARKER CJR et Hunter JM. Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in patients with hepatic cirrhosis. Br J Anaesth 1989; 62: 177-83.
- PATON WDM et Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. J Physiol 1967; 191: 59-90.
- ROBILLART A. Myorelaxants. Dans: Gauthier-Lafaye P, ed. Anesthésie générale. Paris: Masson, 1990: 103-12.
- RUPP SM, Miller RD et Gencarelli PJ. Vecuronium-induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in humans. Anesthesiology 1984; 60: 102-5.
- SAVARESE JJ, Miller RD, Lien CA et Caldwell JE. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. Dans: Miller RD, ed. Anesthesia. New York: Churchill Livingstone, 1994: 417-87.
- SCHMITH VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L et Grasela TH Jr. Dose proportionality of cisatracurium. J Clin Pharmacol 1997a; 37: 625-29.

- SCHMITH VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L et Grasela TH Jr. Prospective use of population pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of cisatracurium. Pharm Res 1997b; 14: 91-7.
- SHEINER LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD et Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. Clin Pharmacol Ther 1979; 25: 358-371.
- SOROOSHIAN SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ et Wright PMC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. Anesthesiology 1996; 84: 1083-91.
- STANDAERT FG. Release of transmitter at the neuromuscular junction. Br J Anaesth 1982; 54: 131-45.
- STANDAERT FG. Doughnuts and holes: molecules and muscle relaxants. Semin Anesth 1994; 13: 286-96.
- STANSKI DR, Ham J, Miller RD et Sheiner LB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine during nitrous oxide-narcotic and halothane anesthesia in man. Anesthesiology 1979; 51: 235-41.
- STENLAKE JB, Waigh RD, Dewar GH, Dhar NC, Hughes R, Chapple DJ, Lindon JC, Ferrige AG et Cobb PH. Biodegradable neuromuscular blocking agents; 6: stereochemical studies on atracurium and related polyalkylene diesters. Eur J Med Chem 1984; 19: 441-50.
- STENLAKE JB, Waigh RD, Urwin J, Dewar GH et Coker GG. Atracurium: conception and inception. Br J Anaesth 1983; 55: 3S-10S.
- TAYLOR P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. Dans: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS et Taylor P, eds. The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990: 166-86.
- WAUD DR, Phil D et Waud BE. Depolarization block and phase II block at the neuromuscular junction. Anesthesiology 1975; 43: 10-20.
- WELCH RM, Brown A, Ravitch J et Dahl R. The in vitro degradation of cisatracurium, the R, *cis*-R'-isomer of atracurium, in human and rat plasma. Clin Pharmacol Ther 1995; 58: 132-42.

ANNEXE A

ÉQUATIONS PERMETTANT D'ESTIMER LES DIFFÉRENTS PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES/PHARMACODYNAMIQUES

Description des concentrations dans le compartiment effet (CE)

(Holford et Sheiner, 1981)

$$EC = \frac{D \times Keo}{V_c} \times \frac{(K_{21} + K_{20} - \alpha) \times e^{-\alpha t}}{(\beta - \alpha) \times (Keo - \alpha)} + \frac{(K_{21} + K_{20} - \beta) \times e^{-\beta t}}{(\alpha - \beta) \times (Keo - \alpha)} + \frac{(K_{21} + K_{20} - Keo) \times e^{-Keo t}}{(\alpha - Keo) \times (\beta - Keo)}$$

où

D	=	Dose
Keo	=	Constante de l'équilibre entre la concentration plasmatique et la concentration dans le compartiment effet
V _c	=	Volume du compartiment central
K ₂₁	=	Constante de transfert du compartiment 2 vers le compartiment 1
K ₂₀	=	Constante de la vitesse d'élimination du médicament du compartiment périphérique
α	=	Constante complexe de transfert liée à la phase de distribution
β	=	Constante complexe de transfert liée à la phase d'élimination
t	=	Temps

Équation de Hill servant à décrire le modèle sigmoïde E_{\max}
(Holford et Sheiner, 1981)

$$E = \frac{E_{\max} \times CE^{\gamma}}{CE_{50}^{\gamma} + CE^{\gamma}}$$

où	E	=	Effet
	E_{\max}	=	Effet maximal
	CE	=	Concentration dans la biophase
	CE_{50}	=	Concentration dans le compartiment effet à 50% de l'effet maximal
	γ	=	Pente de la sigmoïde de la courbe de l'effet en fonction de la concentration dans le compartiment effet

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma gratitude au Docteur France Varin pour sa compréhension, son aide et ses judicieux conseils lors de la rédaction de l'article et tout au long de mes travaux de maîtrise.

Je voudrais remercier également mon codirecteur, le Docteur Pierre Fiset, ainsi que ses assistants de l'Hôpital Royal Victoria pour leur importante collaboration.

Mes plus sincères remerciements à Mesdames Suzanne Laplante et Sophie Bérubé pour m'avoir permis de passer une année de résidence des plus enrichissantes au sein de leur équipe de recherche clinique à la compagnie Berlex Canada Inc., dont l'aide financière a rendu possible ces travaux de maîtrise.

Un merci tout particulier à Madame Johanne Couture pour sa précieuse aide en tout genre.

Un gros merci également à tous mes amis et collègues du laboratoire pour leur esprit d'entraide et leur agréable compagnie.

Finalement, je remercie du fond du cœur mes parents, mon frère ainsi que Daniel pour leur inconditionnel support et leurs encouragements au cours de ma maîtrise.