

2m11.2887.2

Université de Montréal

Pharmacocinétique et pharmacodynamie du cisatracurium (51W89) à trois différentes doses chez
le patient sain anesthésié avec N₂O/O₂ et propofol

par

Luc Bergeron, B.Pharm.

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

Juillet 1999

©Luc Bergeron, 1999



QV

705

1158

2001

N. 009

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

Pharmacocinétique et pharmacodynamie du cisatracurium (51W89) à trois différentes doses chez
le patient sain anesthésié avec N₂O₂ et propofol

présenté par:

Luc Bergeron, B.Pharm.

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Président-rapporteur: Dr. Nobuharu Yamaguchi

Directrice de recherche: Dr. France Varin

Membre du jury: Dr. François Donati

Mémoire accepté le: _____

SOMMAIRE

Les études publiées concernant la pharmacocinétique du cisatracurium sont relativement nombreuses. Deux études ont aussi évalué la linéarité de sa pharmacocinétique. La première a utilisé une approche traditionnelle prévoyant plusieurs échantillons plasmatiques chez un même sujet, a observé que la clairance du cisatracurium était constante aux doses étudiées (0.1 et 0.2 mg·kg⁻¹). La seconde, utilisant une approche de type population, est arrivée aux mêmes conclusions avec des doses variant de 0.1 à 0.4 mg·kg⁻¹. Par contre, la linéarité des métabolites du cisatracurium n'a pas encore été démontrée.

La relation concentration - effet est généralement établie aux doses utilisées en anesthésie, soit une dose équivalente à 1.5 à 2 fois la ED₉₅. Des études récentes ont toutefois observé une variation dose-dépendante de la relation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD) après l'administration de deux doses différentes de vécuronium sans toutefois pouvoir expliquer le phénomène.

Afin de vérifier ces deux observations, nous avons prélevé 25 échantillons plasmatiques pendant une période de 480 min. chez 48 volontaires sains devant subir une chirurgie mineure. Les sujets anesthésiés (N₂O/O₂, propofol, fentanyl), ont été randomisés à double-insu pour recevoir une des trois doses de cisatracurium à comparer (0,075; 0,150; 0,300 mg·kg⁻¹). La réponse neuromusculaire a été monitorée avec un mécanomyographe après une stimulation en train-de-quatre. Une méthode analytique par HPLC avec détection à fluorescence a été adaptée et validée

pour la mesure des concentrations plasmatiques du cisatracurium et de ses métabolites principaux (la laudanosine et l'alcool monoquatenaire). L'extraction des produits dans le plasma acidifié a été faite sur cartouche phényl d'extraction en phase solide. Une analyse pharmacocinétique bi-compartimentale tenant compte d'une élimination centrale et périphérique de même que des analyses PK-PD paramétrique et non-paramétrique ont été appliqués pour le cisatracurium. Une analyse non-compartimentale a été utilisée pour la pharmacocinétique des métabolites.

Un début d'action plus rapide a été observé avec les doses plus élevées bien qu'il semble avoir atteint un plateau avec la plus forte dose. Le temps requis pour recouvrer la tension neuromusculaire initiale augmentait par contre de façon proportionnelle avec la dose. La clairance totale moyenne du cisatracurium pour les trois doses était similaire (5,77; 5,24; 5,27 $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$), de même que les valeurs de la surface totale sous la courbe, normalisées avec la dose (SSC/D) (0,1326; 0,1409; 0,1453 $\text{min}\cdot\text{kg}\cdot\text{ml}^{-1}$). Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) obtenu pour chacun des groupes était de 108, 98 et 107 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}$. La proportionnalité de la SSC en fonction de la dose fut également observée pour les métabolites principaux. L'analyse PK-PD a quant à elle révélé une augmentation proportionnelle, avec la dose, significative du paramètre calculé EC_{50} avec l'approche paramétrique. L'approche non-paramétrique a également démontré cet effet mais à un moindre niveau.

Ces observations confirment d'abord la linéarité de la pharmacocinétique du cisatracurium et de ses principaux métabolites pour des doses allant jusqu'à $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. La variation des paramètres PK-PD avec la dose suggère par contre qu'une dose conforme à la pratique clinique soit utilisée pour déterminer la valeur de EC_{50} lors d'analyses futures.

MOTS-CLÉS

Bloqueur neuromusculaire

Cisatracurium

Pharmacocinétique

Pharmacodynamie

Dose-réponse

3TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	i
MOTS-CLÉS	iii
TABLE DES MATIÈRES	iv
LISTE DES TABLEAUX.....	vii
LISTE DES FIGURES	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xii
REMERCIEMENTS	xv
CHAPITRE 1: REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	1
1.0 Physiologie neuromusculaire	2
1.1 Le neurotransmetteur : L'acétylcholine	2
1.2 La plaque neuro-motrice	3
2.0 Bloqueurs neuromusculaires	5
2.1 Agents dépolarisants.....	7
2.1.1. Pharmacologie	7
2.1.2. Caractéristiques pharmacodynamiques	8
2.1.3. Caractéristiques pharmacocinétiques	9
2.1.4. Utilisation clinique	9
2.2. Agents non-dépolarisants	10
2.2.1. Pharmacologie	10
2.2.2. Caractéristiques pharmacodynamiques	12
2.2.3. Caractéristiques pharmacocinétiques	14

2.2.4. Utilisation clinique	15
2.3. Monitoring de l'effet neuromusculaire: Train-de-quatre	16
3.0 Cisatracurium.....	19
3.1 Structure chimique et propriétés physico-chimiques	19
3.2 Pharmacologie pré-clinique.....	20
3.3 Propriétés pharmacocinétiques.....	21
3.3.1 Distribution	21
3.3.2 Métabolisme	23
3.3.3 Élimination	28
3.4. Propriétés pharmacodynamiques	29
3.4.1 Pharmacodynamie générale.....	29
3.4.2 Influence du type d'anesthésie	30
3.4.3 Populations spécifiques	32
4.0 Caractéristiques des métabolites principaux du cisatracurium	33
4.1 Pharmacologie.....	33
4.2 Pharmacocinétique	35
5.0 Principes de modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD).....	35
5.1 Modèle paramétrique	36
5.2 Modèle semi-paramétrique	37
5.3 Modèle non-paramétrique (lien paramétrique)	40
5.4 Signification physiologique des paramètres k_{e0} et EC_{50}	41
6.0 Hypothèses sous-jacentes et objectifs de la présente étude	42

CHAPITRE 2: ARTICLE.....	46
CONCENTRATION-EFFECT RELATIONSHIP OF CISATRACURIUM AT THREE DIFFERENT DOSE LEVELS IN THE ANESTHETIZED PATIENT	47
Abstract.....	48
Introduction.....	49
Methods and materials.....	50
Results	57
Discussion.....	69
References.....	77
 CHAPITRE 3: DISCUSSION ET CONCLUSION GÉNÉRALES	 83
1.0 Discussion	84
2.0 Conclusion	92
 BIBLIOGRAPHIE.....	 xvi
ANNEXE I: ÉQUATIONS.....	xxxI
ANNEXE II: Variation intra-individuelle obtenue pour la valeur de EC_{50} dérivée avec l'approche paramétrique de l'analyse PK-PD	xxxii
ANNEXE III: Résultats comparés de l'analyse PK-PD non-paramétrique complémentaire faite avec ou sans interpolation avant la première minute	xxxiii

LISTE DES TABLEAUX**CHAPITRE 1****TABLEAU I :**

Tableau des principales caractéristiques Pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des myorelaxants non-dépolarisants couramment utilisés en pratique clinique chez des sujets adultes sains11

TABLEAU II :

Études rapportant les paramètres pharmacocinétiques du cisatracurium22

TABLEAU III :

Études rapportant les paramètres pharmacodynamiques du cisatracurium31

TABLEAU IV :

Études rapportant les paramètres pharmacocinétiques - pharmacodynamiques (pk-pd) du cisatracurium45

CHAPITRE 2

TABLEAU I :

Patients demographics and pharmacodynamic response51

TABLEAU II :

Two-compartment model with elimination from both central and peripheral compartments: exit-site independent parameters of cisatracurium.....60

TABLEAU III :

Comparison of exit-site dependent pharmacokinetic parameters when assuming or not peripheral elimination for cisatracurium.....61

TABLEAU IV :

Non-compartmental pharmacokinetic parameters for laudanosine and the monoquaternary alcohol metabolite65

TABLEAU V :

Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis when assuming central and peripheral elimination for cisatracurium.....66

LISTE DES FIGURES**CHAPITRE 1**

FIGURE 1A :

Représentation schématique de la structure du récepteur nicotinique à l'acétylcholine avec ses cinq sous-unités glycoprotéiniques.....6

FIGURE 1B :

Représentation schématique de la jonction neuromusculaire et ses constituants6

FIGURE 2 :

Représentation graphique de la corrélation entre la méthode par stimulus unique et en train-de-quatre (fréquence de 0.1 hz) pour la mesure de la réponse neuromusculaire de l'adducteur du pouce suite à l'administration d'un myorelaxant non-dépolarisant18

FIGURE 3 :

Schéma métabolique proposé du cisatracurium dans le plasma humain25

FIGURE 4 :

Représentation schématique du modèle pharmacocinétique bi-compartmental avec élimination des compartiments central et périphérique27

FIGURE 5:

Illustration schématisée de l'interrelation qui existe entre l'administration d'un médicament, sa pharmacocinétique, sa pharmacodynamie et son effet clinique.....38

FIGURE 6 :

Représentation graphique de la modélisation pk-pd.....39

CHAPITRE 2

FIGURE 1 :

Mean dose-normalized cisatracurium plasma concentration versus time curves for healthy adults after a single intravenous dose of $0,075 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($n = 15$) (black circles), $0,150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($n = 16$) (white circles), and $0,300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($n = 17$) (triangles)59

FIGURE 2:

Individual laudanosine (a) and monoquaternary alcohol (b) plasma concentration versus time curves for 48 healthy patients who received cisatracurium at $0,075 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (solid lines), at $0,150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (dotted lines), and at $0,300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (broken lines).....64

FIGURE 3 :

Mean dose-normalized cisatracurium effect-compartment concentration versus time curves for healthy adults after a single intravenous dose of $0,075 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($n = 14$) (black circles), $0,150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($n = 15$) (white circles), and $0,300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($n = 15$) (triangles).....67

FIGURE 4:

Individual hysteresis curves for three patients from the three different dosing groups. Plasma concentrations were simulated for each neuromuscular block measure (a). The resulting individual sigmoid emax curves using the derived effect compartment concentrations after the parametric link with the pharmacodynamic model for the same three patients are shown (b).....68

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- A:** Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'intersection sur l'ordonnée de l'extrapolation de la droite de distribution de la courbe Concentration vs. Temps
- ACh:** Acétylcholine
- AChE:** Acétylcholinestérases
- α :** Constante complexe de transfert liée à la phase de distribution de la courbe Concentration vs. Temps
- ASA:** American Society of Anesthesiology
- B:** Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'intersection sur l'ordonnée de l'extrapolation de la droite d'élimination de la courbe Concentration vs. Temps
- β :** Constante complexe de transfert liée à la phase d'élimination de la courbe Concentration vs. Temps
- BNM:** Bloqueurs neuromusculaires
- Ce:** Concentration dans le compartiment-effet
- Cl_{Hof}:** Clairance due à la dégradation de Hofmann
- Cl_{Org}:** Clairance due aux organes d'élimination
- Cl_{Tot}:** Clairance plasmatique totale
- C_{max}:** Concentration plasmatique maximale
- Cp:** Concentration plasmatique

Cp₅₀:	Concentration plasmatique associée à 50% de bloc à l'état d'équilibre.
EC₅₀:	Concentration dans le compartiment-effet lors du bloc neuromusculaire à 50%
EC_{max}:	Concentration maximale dans le compartiment-effet
ED₉₀:	Dose nécessaire pour l'obtention d'un bloc neuromusculaire à 90%
ED₉₅:	Dose nécessaire pour l'obtention d'un bloc neuromusculaire à 95%
E_i:	Effet observé pour une concentration du compartiment-effet donnée
Ê_i:	Effet interpolé pour une concentration du compartiment-effet donnée
E_{max}:	Effet maximal
γ:	Facteur de Hill représentant la pente de la courbe sigmoïde de l'effet en fonction de la concentration dans le compartiment-effet
HPLC:	Chromatographie liquide haute-performance
IR₅₀:	Vitesse d'infusion à l'équilibre associée à un bloc neuromusculaire de 50%
I.V.:	Intraveineux
K_{el}:	Constante de vitesse d'élimination
K_{eo}:	Constante de vitesse d'élimination à partir du compartiment-effet
K_{Hof}:	Constante de vitesse d'élimination pour la dégradation de Hofmann
K_{in vitro}:	Constante de vitesse de dégradation <i>in vitro</i>
K_{org}:	Constante de vitesse d'élimination via les organes
K_{1e}:	Constante de vitesse d'entrée dans le compartiment-effet à partir du compartiment central
K₁₀:	Constante de vitesse d'élimination à partir du compartiment central
K₂₀:	Constante de vitesse d'élimination à partir du compartiment périphérique

K_{12}:	Constante de vitesse de transfert dans le compartiment périphérique à partir du compartiment central
K_{21}:	Constante de vitesse de transfert dans le compartiment central à partir du compartiment périphérique
MMG:	Mécanomyographe
MQA:	Alcool monoquaternaire
PK:	Pharmacocinétique
PK-PD:	Pharmacocinétique-pharmacodynamique
$SSC_{0 \rightarrow \infty}$:	Surface sous la courbe (de 0 à l'infini) des concentrations plasmatiques en fonction du temps
T_{ECmax}:	Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale dans le compartiment-effet
T_{max}:	Temps nécessaire pour atteindre l'effet maximal
TOF:	Train-of-Four
$T_{1/2\beta}$:	Temps de demi-vie d'élimination
$T_{1/2keo}$:	Temps de demi-vie d'équilibre entre les concentrations plasmatiques et les concentrations du compartiment-effet
V_c:	Volume du compartiment central
V_p:	Volume du compartiment périphérique

REMERCIEMENTS

Je désire d'abord remercier mon directeur de recherche, la Docteure France Varin, pour son support académique tout au long de mes travaux de maîtrise et lors de la rédaction de l'article.

Je voudrais également remercier Schering Canada Inc. pour l'aide financière essentielle à la poursuite de ma candidature à la maîtrise, pour l'expérience acquise lors de ma résidence, de même que pour le support moral et leur compréhension durant toute la période de ma candidature. Un merci spécial à tous mes collègues de travail chez Schering.

Je remercie GlaxoWellcome Canada Inc. pour le support financier associé à la conduite de ce projet.

Un gros merci à mes collègues du labo pour leur agréable compagnie et plus spécialement à Johanne Couture pour son aide technique très précieuse et à Julie Laurin pour sa participation à mon initiation aux principes de l'analyse PK-PD.

Un merci spécial à mes parents et ma famille pour leur support continue et encouragements depuis le tout début de ma scolarité!

Finalement, je remercie très spécialement mon épouse, Hélène, pour sa très grande patience et sa compréhension, de même que ses nombreux encouragements à terminer ce mémoire surtout dans les moments où la motivation me faisait défaut.

CHAPITRE 1:
REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.0 Physiologie neuromusculaire

La contraction du muscle squelettique implique un mécanisme relativement simple ayant comme site principal la plaque neuro-motrice constituée de la jonction entre la fibre nerveuse motrice (motoneurone) et la fibre musculaire. Le motoneurone est constitué de dendrites ayant pour origine la moelle épinière. La transmission générée par entrée de calcium passe ensuite dans l'élongation de la fibre nerveuse (axone), pour atteindre finalement les terminaisons nerveuses à la plaque neuro-motrice. Contrairement au système nerveux autonome, il n'y a pas de ganglions nerveux entre la moelle épinière et la fibre musculaire. Le mécanisme de la contraction musculaire comporte donc trois étapes principales : la dépolarisation de la membrane pré-synaptique de la jonction neuromusculaire, la libération du neurotransmetteur, acétylcholine (ACh) et l'action de ce dernier sur les récepteurs post-synaptiques nicotiniques menant à la contraction du muscle (Bevan et Donati, 1996).

1.1 *Le neuro-transmetteur : L'acétylcholine*

La formation d'acétylcholine résulte de la réaction entre une molécule de choline, d'acide acétique et d'un groupe alcool. Cette réaction est catalysée par l'enzyme choline acétyltransférase qui combine l'acétylcoenzyme A avec la choline. L'acétylcholine est un neurotransmetteur préformé, mis en réserve afin de lui assurer une disponibilité très rapide. Trois sites de réserve de l'ACh ont été identifiés (Birks *et al.*, 1961): 1) ACh contenu dans de larges vésicules bordant la membrane terminale interne du neurone (immédiatement disponible); 2) Une très grande quantité

contenue dans de plus petits vésicules de l'axoplasme (« dépôt Ach ») (mobilisation très rapide);

3) Une dernière fraction non active (« surplus Ach ») serait également présente dans un compartiment intracellulaire ne contenant pas de cholinestérases (ne peut être libérée rapidement).

La transmission du potentiel d'action au niveau du neurone entraîne l'ouverture de canaux permettant l'entrée d'ions calcium dans l'axoplasme du motoneurone. Cette dépolarisation permet alors, par un processus d'exocytose, la libération de *quanta* d'ACh (des vésicules préformés), dans la fente synaptique (Heuser *et al.*, 1974).

En plus du processus de libération d'ACh par les vésicules décrit ci-dessus, une autre source d'ACh présent dans la fente synaptique proviendrait de sa diffusion continue à partir de pores transmembranaires pré-synaptiques (Zimmermann, 1979; Vizi *et al.*, 1984; Standaert, 1982). Une pompe Na^+ - K^+ -ATPase serait impliquée dans cette libération par diffusion, indépendante du Ca^{2+} (Meyer *et al.*, 1981).

1.2 La plaque neuro-motrice

L'acétylcholine (ACh), libérée dans la fente synaptique, se lie aux récepteurs nicotiques de la membrane post-synaptique dans les invaginations de la fibre musculaire. Dans 98% des cas, une seule jonction neuromusculaire par fibre musculaire serait présente. Les récepteurs nicotiques, au nombre d'environ 1 à 10 millions à la plaque motrice, sont sensibles à l'ACh (Bevan *et al.*, 1988). Ils sont constitués de cinq sous-unités de glycoprotéines (2x α , β , γ , δ) formant un canal

permettant l'entrée d'ions sodium et calcium et la sortie d'ions potassium lors du changement conformationnel provoqué par la dépolarisation (Figure 1a). Deux molécules d'ACh doivent se lier aux deux sous-unités α pour activer l'ouverture du canal ionique (Sastry, 1993). L'ouverture simultanée des canaux ioniques se fait lorsqu'un seuil critique de récepteurs activés est atteint. Paton et Waud (1967) ont démontré que seulement 20% à 25% des récepteurs devaient être occupés pour produire une transmission dans toutes les fibres musculaires d'un muscle squelettique. Ceci représente une énorme réserve ou marge de sécurité afin d'assurer la transmission neuromusculaire. Une seule sous-unité α occupée par un antagoniste des récepteurs nicotiniques sera par contre suffisante pour bloquer toute réponse à ce récepteur (Waud *et al.*, 1985).

La jonction neuromusculaire est située près du centre de la fibre. La dépolarisation de la fibre musculaire se fait donc du centre vers les extrémités (Guyton, 1989). La dépolarisation simultanée de la membrane des fibres musculaires entraîne alors l'effet mécanique qu'est la contraction du muscle entier. La figure 1b représente schématiquement une jonction neuromusculaire et ses principales composantes.

Un second mécanisme pouvant être responsable d'une autorégulation positive impliquerait des récepteurs pré-synaptiques ayant une fonction différente des autres récepteurs cholinergiques (Gibb *et al.*, 1984). Ces récepteurs également sensibles à l'ACh inhiberaient, lorsque activés, l'activité des synapsines, un groupe de protéines à la surface des vésicules contenant l'ACh, responsables de les maintenir ancrées au cytoplasme pour prévenir leur mobilisation. Cette stimulation par l'ACh (ou un autre agoniste) permet donc un effet soutenu suite à une stimulation

continue en facilitant la libération de l'ACh par les vésicules. L'affinité des agonistes et des antagonistes pour les récepteurs pré-synaptiques serait par contre différente, les bloqueurs neuromusculaires non-dépolarisants ayant une très grande affinité pour ces récepteurs (Baker *et al.*, 1987).

La présence d'un enzyme hydrolytique au niveau de la plaque motrice, l'acétylcholinestérase (AChE), assure l'inactivation de l'acetylcholine à deux sites jusqu'à présent identifiés. Un premier système est situé au niveau de la membrane plasmique pré-synaptique. Le second, contenant la plus grande concentration d'AChE, se situe plutôt au niveau des invaginations de la membrane post-synaptique. Les deux systèmes ont la même activité qui consiste en l'hydrolyse de l'ACh entre les groupes choline et alcool. La réaction est très rapide étant complétée en moins de 8 microsecondes (Foldes, 1959).

2.0 Bloqueurs neuromusculaires

Les bloqueurs neuromusculaires (BNM) agissent principalement en se liant aux récepteurs nicotiniques de la plaque motrice. Il existe deux types de BNM classés selon leur mode d'action. Le premier type est agoniste des récepteurs cholinergiques et amène donc une dépolarisation de la membrane post-synaptique (agents dépolarisants) alors que le second est en compétition avec l'ACh pour l'occupation du site sur le récepteur (agents non-dépolarisants).

Figure 1a: Représentation schématique de la structure du récepteur nicotinique à l'acétylcholine avec ses cinq sous-unités glycoprotéiques (d'après Taylor *et al.*, 1985).

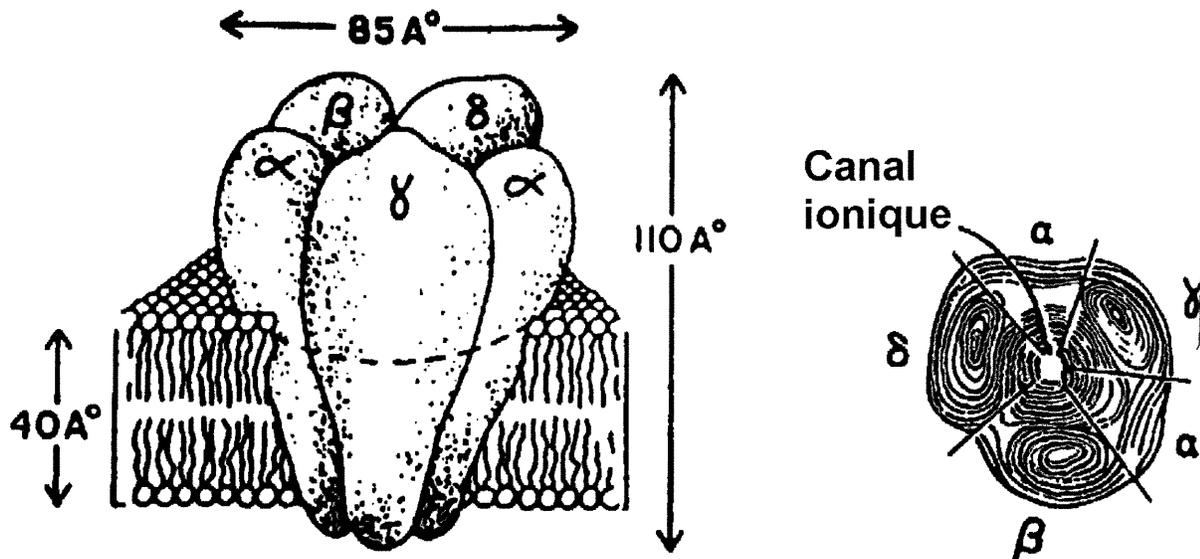
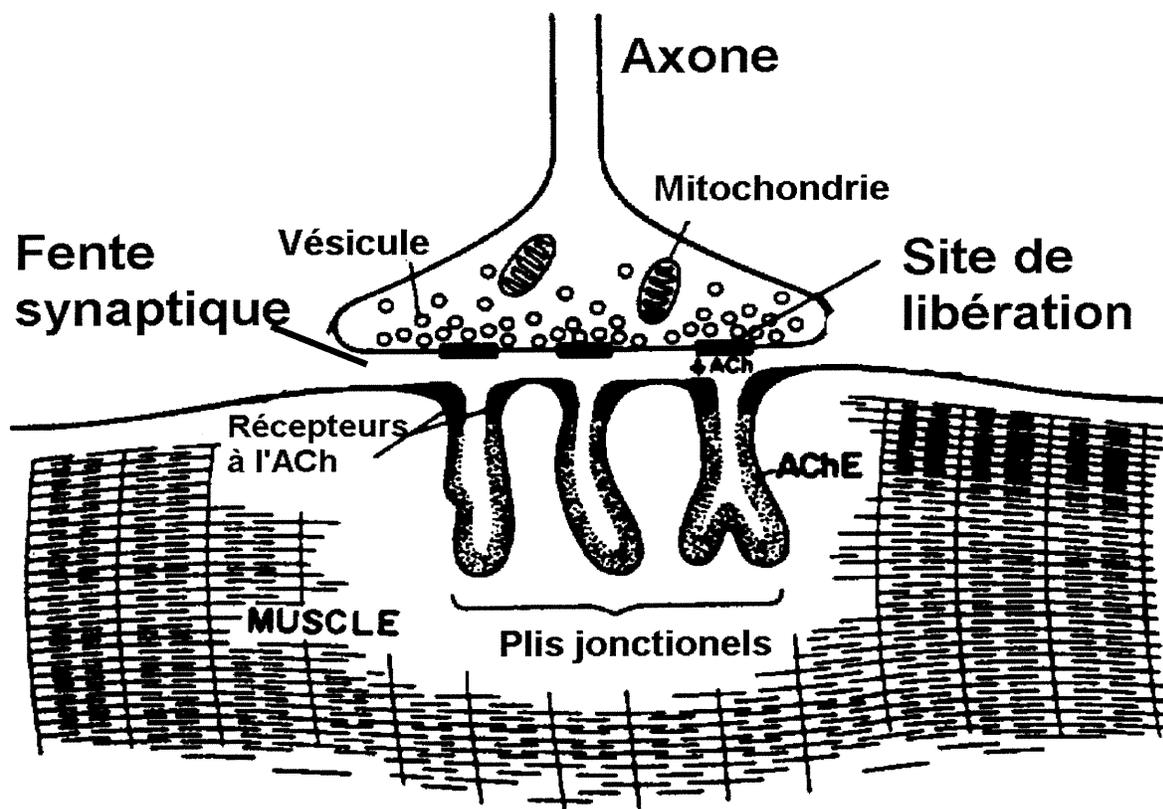


Figure 1b: Représentation schématique de la jonction neuromusculaire et ses constituants. (d'après Drachman, D.B., 1978)



2.1 Agents dépolarisants

Il n'existe présentement qu'un seul représentant des BNM dépolarisant utilisé en clinique. La rapidité d'action de la succinylcholine lui confère un avantage certain mais son profil d'effets indésirables est peu enviant. D'où le développement de bloqueurs non-dépolarisants. La structure chimique de la succinylcholine est constituée de deux molécules d'ACh réunies.

2.1.1. Pharmacologie

La succinylcholine se lie aux récepteurs pré- et post-synaptiques de l'ACh et provoque ainsi un changement de conformation des récepteurs permettant le transfert d'ions menant à la dépolarisation de la membrane post-synaptique tel que le fait l'ACh. La succinylcholine n'étant pas métabolisée par l'AChE, une dépolarisation prolongée a lieu, résultant en un blocage des récepteurs jusqu'à ce que la concentration de succinylcholine devienne insuffisante au site d'action (McIsaac, 1992). Des cholinestérases plasmatiques sont alors responsables de sa dégradation en choline et en acide succinique mettant ainsi fin au bloc du récepteur.

Les inhibiteurs de l'AChE (i.e. néostigmine, édrophonium) potentialiseront le bloc pendant cette phase alors que les BNM non-dépolarisants auront un effet antagoniste (Lee, 1976). Lors de l'administration prolongée de la succinylcholine, un second phénomène est observé : le potentiel de membrane retourne à sa valeur de base malgré la présence du bloqueur sur le récepteur, probablement suite à la stimulation tétranique qui amène un changement de conformation du récepteur résultant en une fatigue musculaire.

Cette phase est connue sous le nom de *désensibilisation* (phase II) et est similaire au bloc provoqué par les BNM non-dépolarisants (Waud, 1968). Pendant cette phase, le bloc est réversible en utilisant des inhibiteurs de l'AChE qui auront pour effet d'augmenter la concentration d'ACh entrant alors en compétition avec la succinylcholine.

Un des effets initiaux reconnus après l'administration de la succinylcholine est l'apparition rapide de fibrillation ou fasciculations des muscles résultant de la dépolarisation localisée de fibres musculaires amenant une contraction désordonnée. Cet effet est par contre transitoire mais amène souvent des douleurs musculaires post-chirurgicales (McIsaac 1992).

2.1.2 *Caractéristiques pharmacodynamiques*

Un avantage certain attribué à la succinylcholine est sa rapidité d'action. Lorsque mesuré au muscle adducteur, l'effet maximal est atteint en environ 1,5-2,0 minutes à des doses de 0,3-0,5 mg·kg⁻¹ (Szalados *et al.*, 1990). La succinylcholine est hydrolysée rapidement par les cholinestérases plasmatiques. La dose moyenne produisant 95% de bloc (ED₉₅) au muscle adducteur lors d'une anesthésie avec opiacés et N₂O est de 0,30-0,35 mg·kg⁻¹ (Smith *et al.*, 1988) et est augmenté à 0,50 mg·kg⁻¹ en l'absence de N₂O (Szalados *et al.*, 1990). La *d*-tubocurarine, un myorelaxant non-dépolarisant qui est parfois donnée en prévention des fasciculations associées à la succinylcholine, double la puissance de cette dernière lorsque administrée à une dose de 0,05 mg·kg⁻¹.

2.1.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Les études rapportant les caractéristiques pharmacocinétiques de la succinylcholine sont assez rares. Une seule étude rapporte certains paramètres pharmacocinétiques déterminés directement par HPLC. Hoshi *et al.*, (1993), ont utilisé une méthode à un seul compartiment afin de caractériser la cinétique à partir de prélèvements artériels. Le temps de demi-vie d'élimination moyen ($T_{1/2\beta}$) fut de 11,7 à 16.6 s pour des doses de 1 et 2 mg·kg⁻¹ respectivement. D'autres auteurs ont plutôt estimé ces valeurs à partir des mesures de l'effet et ont obtenu une $T_{1/2\beta}$ moyenne de 47 s (Torda *et al.*, 1997).

2.1.4 Utilisation clinique

Malgré la présence de la succinylcholine en pratique clinique depuis plusieurs années, elle est toujours très utilisée pour sa rapidité d'action inégalée et sa courte durée d'action. Elle est donc principalement utilisée pour faciliter l'intubation trachéale avec des doses approchant 1,0 mg·kg⁻¹ créant ainsi des conditions optimales après 1 à 1,5 min. (Bevan *et al.*, 1996). Les nombreux effets indésirables (douleurs musculaires post-opératoires, tachycardie, bradycardie, émèse, augmentation de la pression intra-oculaire, etc.) associés à l'administration de la succinylcholine encouragent par contre la recherche de bloqueurs neuromusculaires plus sécuritaires mais possédant les particularités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la succinylcholine.

2.2 *Agents non-dépolarisants*

Les myorelaxants non-dépolarisants forment une famille beaucoup plus nombreuse tel qu'en témoigne le tableau I. Ils peuvent être classés selon deux grandes classes de structures chimiques, telles que les benzyloquinolines (e.g. atracurium, doxacurium, mivacurium) ou les molécules à noyaux stéroïdiens (e.g. vécuronium, pancuronium, rocuronium).

2.2.1 *Pharmacologie*

Les bloqueurs non-dépolarisants sont des antagonistes compétitifs des récepteurs nicotiques. Ils ne provoquent donc pas de dépolarisation de la membrane post-synaptique. Afin d'obtenir une relaxation du muscle, il a été démontré chez l'animal, qu'au moins 75% des récepteurs nicotiques de la membrane post-synaptique devaient être bloqués (Paton et Waud, 1967). Pour atteindre un bloc profond plus de 80% à 98% des récepteurs doivent être occupés. Il a également été démontré par les mêmes auteurs que ce qui est déterminant pour obtenir cette relaxation musculaire, c'est la quantité de jonctions totalement bloquées plutôt que le bloc neuromusculaire partiel dans plusieurs jonctions.

La relaxation musculaire associée aux BNM non-dépolarisants est de type flasque par opposition au bloc provoqué par la succinylcholine. Le bloc est également réversible par l'administration

Tableau I : Tableau des principales caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des myorelaxants non-dépolarisants couramment utilisés en pratique clinique chez des sujets adultes sains (adapté de Bevan *et al*, 1996).

Produit (selon durée d'action)	Cl_{tot} ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)	V_{ss} ($ml \cdot kg^{-1}$)	$T_{1/2\beta}$ (min)	Métabolisme ^b	Élimination ^b	ED_{95} ($mg \cdot kg^{-1}$)	Début d'action (min)	Index 25-75% Récupération (min)	Récupération à 90% pour dose ED_{95} (min)
<u>COURTE</u>									
Mivacurium	105	300	2	Pseudo-chE	<5% reins	0,08-0,15	2-3	7	20
<i>Cis-trans</i>	60	200	2						
<i>Cis-cis</i>	5	300	50						
<u>INTERMÉDIAIRE</u>									
Atracurium	5,5	100-200	20	Hofmann:estérases (40:60)	10-40% reins	0,2	5-6	10-15	20-25
Cisatracurium ^a	3 - 4	110-180	25-30	Hofmann (env. 77-88%)	23% organe inconnu	0,05	5-6	10-15	20-25
Rocuronium	3 - 4	200-300	150	Aucun	Rein:foie (40:60) Rein (40- 50%) Foie (50-60%)	0,3	2-3	10-15	20
Vécuronium	5	270	65-75	Foie (30-40%)		0,08	5-6	10-15	20
<u>LONGUE</u>									
α -tubocurarine	1 - 3	300	90- 350	Aucun	Rein:foie (80:20)	0,5	6	25-35	70-90
Doxacurium	3	250	100	Aucun	Rein (>90%)	0,025	10-15	30-50	80-100
Métocurine	1,3	400	220	Aucun	Rein (>98%)	0,28	5	30-40	80-90
Pancuronium	1 - 2	250	100- 300	Foie (10-20%)	Rein:foie (85:15)	0,06	4-5	25-35	60

^a Kisor *et al.* (1999); ^b Savarese *et al.* 1994

d'inhibiteurs de l'AChE tels que la néostigmine, l'édrophonium ou la pyridostigmine. Cette réversibilité dépend toutefois de l'intensité du bloc puisqu'il sera beaucoup plus difficile de renverser un bloc intense (Bevan *et al.*, 1996).

2.2.2 *Caractéristiques pharmacodynamiques*

Les myorelaxants non-dépolarisants sont souvent classés selon leur durée d'action relative tel que présenté dans le tableau I. On mesure la puissance des différents myorelaxants avec leur valeur de ED₉₅. Il faut toutefois être prudent lors de leur comparaison puisque l'utilisation d'agents anesthésiants d'inhalants (halothane, isoflurane, etc.) peut avoir un effet potentialisant sur l'effet myorelaxant en agissant sur le système nerveux central bien que la plupart des agents auront un effet direct au niveau de la jonction neuromusculaire (Foldes *et al.*, 1959; Rupp *et al.*, 1984; Valinouth *et al.*, 1996).

Bien que la puissance élevée des BNM non-dépolarisants puisse être un atout afin de réduire la dose à administrer, les agents plus puissants auront plutôt tendance à avoir un début d'action plus lent (Kopman *et al.*, 1989; Min *et al.*, 1992; Bartkowski *et al.*, 1993). Cet effet serait expliqué par le fait que bien qu'un nombre plus petit de molécules est nécessaire pour obtenir un effet donné avec les myorelaxants non-dépolarisants plus puissants, le temps nécessaire pour occuper un nombre suffisant de récepteurs nicotiniques afin d'initier cet effet sera toutefois plus long (e.g. doxacurium). L'effet le plus rapide est donc observé avec le mivacurium (2-3 min.) alors que le doxacurium a le début d'action le plus lent (10-15 min.).

2.2.3 Caractéristiques pharmacocinétiques

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des principaux myorelaxants non-dépolarisants sont présentées dans le tableau 1. Ces caractéristiques varient considérablement d'une molécule à l'autre et même pour une même molécule lorsque des isomères ont été identifiés (e.g. mivacurium, atracurium). Certains relaxants, par leur métabolisme particulier, parviennent à éviter en grande partie les principaux organes d'élimination comme les reins et le foie. C'est le cas, entre autres, pour le mivacurium qui est hydrolysé en grande partie par des cholinestérases plasmatiques (Cook *et al.*, 1989) ou pour le cisatracurium qui subit, en grande partie, environ 80%, une dégradation spontanée de Hofmann indépendante des organes majeurs d'élimination (Kisor *et al.*, 1996). Ceci ne les exempte toutefois pas de voir leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamique partiellement affectées chez certains patients avec insuffisance rénale ou hépatique sévères (Cook *et al.*, 1992; Devlin *et al.*, 1993).

Les particularités du métabolisme du mivacurium, de l'atracurium et du cisatracurium ont forcé les pharmacocinéticiens à modifier les modèles compartimentaux traditionnels pour l'analyse de ces molécules. En effet, le métabolisme indépendant des organes majeurs ou encore leur dégradation "spontanée", laisse supposer une élimination non seulement à partir du compartiment central, mais également à partir des compartiments périphériques.

Lorsque la phase terminale de la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (phase d'élimination) correspond à la période de récupération, la vitesse d'élimination (demi-vie d'élimination ou $T_{1/2\beta}$), détermine la durée d'action du myorelaxant ainsi que sa vitesse de

Il est à noter que le début d'action au niveau d'un muscle donné peut varier considérablement. Ainsi, on observe un effet myorelaxant plus rapidement au niveau des muscles respiratoires qu'au niveau de l'adducteur du pouce. Bien que l'on puisse croire en une sensibilité accrue des muscles respiratoires, il a été démontré que la récupération du muscle respiratoire était également plus rapide (Donati *et al.*, 1990; Donati *et al.*, 1991). Ceci a amené certains auteurs à conclure, à partir d'études pharmacodynamiques, que malgré une plus grande résistance à l'effet de certains muscles, une plus grande perfusion sanguine de ces muscles amène un équilibre plus rapide de la concentration du BNM au niveau de ces muscles, donc un effet plus rapide (Goat *et al.*, 1976; Bragg *et al.*, 1994). La concentration plasmatique et conséquemment, la perfusion sanguine, ne semblent toutefois pas être les facteurs limitant de la vitesse de récupération du muscle pour les BNM non-dépolarisants. En effet, comme l'ont démontré Goat *et al.* (1976) ainsi que Heneghan *et al.* (1978) avec la gallamine et le pancuronium, si la concentration plasmatique gouvernait la récupération spontanée avec ces substances, une augmentation de la perfusion sanguine au niveau du muscle aurait eu un effet de « wash-out », ce qu'ils n'ont pas observé. Ces résultats proposent en effet que le facteur déterminant de l'index de récupération reste la constante de dissociation médicament-récepteur.

La durée d'action de chacun des agents myorelaxants non-dépolarisants est dépendante de la dose administrée, les plus fortes doses amenant bien entendu une durée d'action prolongée. Toutefois, à doses équipotentes, la durée du bloc neuromusculaire varie sensiblement d'un agent à l'autre selon sa demi-vie de re-distribution ainsi que sa constante de dissociation avec le récepteur nicotinique à la jonction neuromusculaire, tel que mentionné précédemment.

récupération. Cette relation existe pour tous les BNM de longue durée (*d*-tubocurarine, métocurine, doxacurium, etc.) ainsi que pour l'atracurium et le cisatracurium qui possèdent une phase de distribution plutôt courte (Donati, 1994). Ce n'est toutefois pas le cas pour les composées stéroïdiens tels que le vécuronium et le rocuronium. Ces derniers possèdent une phase de distribution beaucoup plus importante et plus longue que pour les BNM de longue durée ayant pour effet que la période de récupération correspond, dans le cas du vécuronium, à la phase de redistribution se produisant dans l'heure suivant l'administration (Ducharme *et al.*, 1993). Malgré des différences significatives dans leurs caractéristiques pharmacocinétiques (redistribution), l'atracurium et le vécuronium possèdent quand même un profil de concentrations plasmatiques similaire expliquant ainsi la similitude entre leurs caractéristiques pharmacodynamiques (Tableau 1).

2.2.4 *Utilisation clinique*

Les agents non-dépolarisants offrent plusieurs avantages pharmacodynamiques et cliniques. Bien que leur délai d'action soit plus long que pour la succinylcholine, leur effet prolongé est certainement leur avantage principal. Ils pourront donc être utilisés pour l'intubation à des doses souvent supérieures aux doses de maintien et ce, afin d'accélérer la vitesse d'installation et maintenir la paralysie suffisamment longtemps durant la chirurgie. Des doses additionnelles sous forme de bolus et/ou de perfusions pourront être administrées afin de prolonger l'effet si nécessaire.

Les agents non-dépolarisants n'induisent pas de fasciculations comme la succinylcholine. Par contre, ces agents ne sont pas totalement dépourvus de tout effet indésirable puisque des bradycardies et dysrythmies ainsi qu'une libération d'histamine ont entre autres été rapportés avec certains myorelaxants non-dépolarisants (Collins, 1993).

2.3 Monitoring de l'effet neuromusculaire: Train-de-quatre

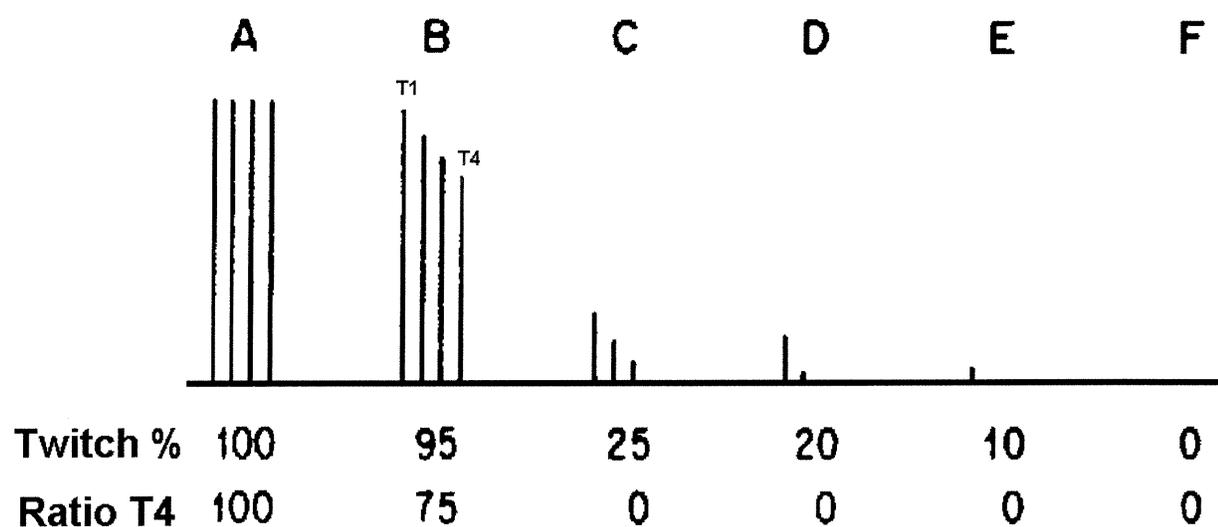
Le suivi clinique de la fonction neuromusculaire lors de l'utilisation de myorelaxants peut se faire avec différentes méthodes. La plus utile et la plus utilisée aujourd'hui lors d'études cliniques est la stimulation par train-de-quatre ou "Train-of-Four" (Ali *et al.*, 1970)(Ali *et al.*, 1976). Il s'agit de la méthode qui sera utilisée pour notre étude. L'avantage principal du train-de-quatre réside dans sa plus grande sensibilité. En effet, quand le twitch unique récupère à 100%, le ratio du quatrième twitch sur le premier n'est que d'environ 70% (un ratio de 100% signifie une récupération complète). De plus, aucun contrôle pour la comparaison n'est nécessaire pour le train-de-quatre. L'utilisation d'une faible fréquence de stimulation (2 Hz) procure également un avantage au train-de-quatre lorsque comparé à la stimulation tétonique ($\geq 30\text{Hz}$) puisque qu'il prévient la facilitation post-tétanique et permet également une évaluation visuelle de la réponse. D'autres techniques qualitatives et quantitatives utilisées en salle opératoire mais beaucoup moins aujourd'hui existent (stimulation unique ou "single twitch", stimulation tétonique et stimulation post-tétanique), mais ne seront pas discutées ici.

La technique du train-de-quatre consiste en quatre stimulations consécutives, habituellement du nerf ulnéaire du muscle adducteur du pouce, à l'aide d'une électrode. Il s'agit de quatre stimuli supramaximaux de basse fréquence (2.0 Hz) donnés sur une période de 2 secondes à toutes les 10 secondes produisant sur le tracé du myographe des salves de quatre twitch (T_1 à T_4) dont l'amplitude décroît de T_1 à T_4 lors d'une curarisation partielle (Figure 2). La fréquence des stimuli est assez rapide pour vider entièrement la réserve d'acétylcholine mais assez lente pour prévenir la facilitation. Le dernier twitch serait le premier à être affecté lors d'une curarisation partielle (Ali *et al.*, 1976).

Le calcul du ratio du dernier twitch sur le premier (T_4/T_1) permet de mesurer la réponse de la fonction musculaire. Tel qu'il a été établi avec le *d*-tubocurarine, lorsque T_1 représente 75% de la hauteur initiale du contrôle, T_4 disparaît totalement. À 80% de T_1 , T_3 disparaît et à 90% de dépression, T_2 est éliminé à son tour. Lorsque tous les twitches ont été éliminés, on peut conclure en un bloc neuromusculaire de 100% (Ali *et al.*, 1976). Le clinicien peut donc, en comptant le nombre de twitches, estimer le degré du bloc. Il a également été établi cliniquement que lorsque le ratio T_4/T_1 est de 0,7 le patient devrait pouvoir respirer de façon autonome et lever la tête. Ce ratio indique aussi un bloc réversible avec un agent tel qu'un anti-cholinestérase (Ali *et al.*, 1976).

En conclusion, la méthode du train-de-quatre est plus sensible que la stimulation unique et elle permet d'obtenir une mesure quantitative précise sans valeur contrôle additionnelle.

Figure 2 : Représentation graphique de la corrélation entre la méthode par stimulus unique et en train-de-quatre (fréquence de 0.1 Hz) pour la mesure de la réponse neuromusculaire de l'adducteur du pouce suite à l'administration d'un myorelaxant non-dépolarisant. (d'après Ali, H.H. et Savarese, J.J., 1976)



- A) Réponse contrôle: Les quatre trains on la même hauteur
- B) Curarisation partielle: Alors que le twitch unique est à 95% de la hauteur du "twitch" contrôle, le ratio T4/T1 du train-de-quatre est de 75%.
- C à E) Disparitions subséquentes du quatrième, troisième et deuxième "twitch".
- F) Lorsque les quatre "twitches" sont totalement inhibés, la réponse du "twitch" unique est égale au ratio du train-de-quatre qui est égal à 0.

3.0 Cisatracurium

3.1 Structure chimique et propriétés physico-chimiques

Le cisatracurium (51W89) appartient de la famille des benzylisoquinolines. C'est en fait un des dix isomères de l'atracurium, désigné chimiquement par [(1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-(3,11-dioxo-4, 10-dioxatridecaméthylène) bis (1, 2, 3, 4-tetrahydro-6, 7-diméthoxy-2-méthyl-1-veratrylisoquinolinium) dibenzène-sulfonate] (Figure 3). L'atracurium possède quatre centres chiraux mais étant donné la symétrie de la molécule, il n'a que dix isomères géométriques et optiques au lieu de 16 (Stenlake *et al.*, 1984; Nehmer, 1988). Les isomères sont identifiés par leur stéréochimie (R ou S) ainsi que leur géométrie *cis* ou *trans* déterminée par leurs groupes diméthoxybenzyl et alkylester. Le ratio *cis-cis*, *cis-trans*, *trans-trans* est approximativement 10:6:1. Le cisatracurium est l'isomère optique R-R' faisant partie du groupe des isomères géométriques *cis-cis* et représente approximativement 14% du mélange des isomères contenus dans l'atracurium (Stenlake *et al.*, 1984). Son poids moléculaire est de 929. Comme pour l'atracurium, le cisatracurium est disponible sous forme de sel de bésylate qui lui confère un poids moléculaire de 1243,50. Son apparence est une poudre blanche à jaune pâle et possède un pH de 5,1 en solution aqueuse de 1% p/v à 22,4°C. Comme tous les BNM, le cisatracurium est très peu liposoluble possédant un coefficient de partage (1-octanol/eau) de 0,00759 (log P=-2,12) à 25°C (Monographie Nimbex®, 1998).

3.2 Pharmacologie pré-clinique

Six des dix isomères de l'atracurium ont été synthétisés en quantités suffisantes pour en étudier leurs effets pharmacologiques. Wastila *et al.* (1996), ont comparé leurs effets chez des chats anesthésiés à ceux de l'atracurium et du vécuronium. Le cisatracurium a été démontré plus puissant que l'atracurium (1,5 X) et plus puissant que quatre des cinq autres isomères tel qu'évalué par la ED₉₅. Chez l'humain, par contre, cette puissance est de trois fois supérieure à celle de l'atracurium, selon Belmont *et al.* (1995). Chez le chat, sa durée d'action est similaire à l'atracurium et au vécuronium. Dans cette même étude, le cisatracurium a démontré un effet beaucoup plus sélectif pour les récepteurs neuromusculaires que pour le système nerveux autonome (transmission ganglionique du vague), tel qu'attendu avec les benzylisoquinolines. En administrant des doses de cisatracurium allant jusqu'à 5300 µg·kg⁻¹, aucun effet cardio-vasculaire n'a été détecté contrairement à l'atracurium qui a provoqué une diminution de la pression sanguine et une augmentation du rythme cardiaque à des dose de 1200 µg·kg⁻¹. Il a été démontré que les effets cardio-vasculaires associés aux benzylisoquinolines seraient liés à la libération d'histamine (Basta, 1992). Les concentrations sanguines d'histamine ne semble par contre pas être affectées par des doses élevées (4000 µg·kg⁻¹) de cisatracurium, confirmant son inhabilité à causer des effets cardio-vasculaires (Wastila *et al.*, 1996). Ces observations ont également été observés chez l'humain (Lien *et al.*, 1995; Belmont *et al.*, 1995; Lepage *et al.*, 1996; Doenicke *et al.*, 1997). Suite à ces observations le cisatracurium démontrait, parmi les isomères disponibles, les caractéristiques les plus intéressantes étant donné son profil d'innocuité avantageux ainsi que ses paramètres pharmacodynamiques comparables à ceux de l'atracurium.

3.3 Propriétés pharmacocinétiques

Le bésylate de cisatracurium est disponible au Canada sous le nom de Nimbex[®] (Glaxo Wellcome Inc.) en concentrations de 2 mg/mL (10 mL) ou de 10 mg/mL (20 mL). Il est administré par voie intraveineuse sous forme de bolus ou d'infusions continues. Des doses initiales de 0,15 (3 x ED₉₅) ou 0,20 (4 x ED₉₅) mg·kg⁻¹ sont généralement suffisantes pour permettre une intubation adéquate. Des doses d'entretien de 0,03 mg·kg⁻¹ pourront être administrées si nécessaires.

Le tableau II présente les diverses études ayant évalué la cinétique du cisatracurium chez différentes populations incluant l'adulte, les personnes âgées, les patients hospitalisés à l'unité des soins intensifs ainsi que les patients avec insuffisance rénale ou hépatique.

3.3.1 Distribution

La distribution du cisatracurium semble ne se faire qu'en une seule phase, tel qu'il est le plus souvent observé sur les courbes des concentrations plasmatiques (C_p) en fonction du temps (Lien *et al.*, 1996). Certains auteurs ont toutefois utilisé une fonction tri-exponentielle dans certains cas (Ornstein *et al.*, 1996). Une première étude de cinétique pour le cisatracurium n'utilisait qu'un modèle traditionnel avec élimination du compartiment central seulement (Eastwood *et al.*, 1995). Les valeurs du volume apparent de distribution à l'équilibre (V_{ss}), variaient de 0,108 à 0,161 L/kg. Tel qu'il sera discuté plus loin, un modèle avec élimination des compartiments central et

Tableau II: Études rapportant les paramètres pharmacocinétiques du cisatracurium.

Études	Population	Patients	Dose i.v. (mg.kg ⁻¹)	Analyse PK	t _{1/2β} (min)	V _{ss} (L/kg)	Cl _r (ml/min/kg)
Eastwood <i>et al.</i> , 1995	Insuffisants rénaux Adultes	17 5	0,1	2 compartiments (élimination centrale)	34,2 30,0	? 9,14 L	253 ml/min 293 ml/min
Boyd <i>et al.</i> , 1996	Soins Intensifs ± Insuffisance rénale	6	infusion* 0,18/mgkg/h	Étude de population/ 1 compartiment	27,6	549 ml/min
De Wolf <i>et al.</i> , 1996	Insuffisants hépatiques Adultes	13 11	0,1	Non-compartmentale	24,4 23,5	0,195 0,161	6,6 5,7
Lien <i>et al.</i> , 1996	Adultes	10	0,1	2 compartiments** (élimination c + p)	24,8	0,175	5,09
Kisor <i>et al.</i> , 1996	Adultes	10	0,2	Élimination c + p	25,0	0,155	4,58
Ornstein <i>et al.</i> , 1996	Adultes	31	0,1	Élimination centrale	0,168	5,2
Sorooshian <i>et al.</i> , 1996	Âgés Adultes	12 12	0,1	Élimination centrale 2 ou 3 compartiments (élimination centrale)	25,5 21,5	0,126 0,108	5,0 4,6
Schmith <i>et al.</i> , 1997	19 - 86 ans	33	0,1 (± bolus ou infusions)	Étude de population/ 2 compartiments (élimination c + p)	36,3	13,3 L	319 ml/min
Schmith <i>et al.</i> , 1997b	Divers	31	Bolus et/ou infusions 0,1 - 0,4	Étude de population/ 2 compartiments (élimination c + p)	28,4	9,7 L	4,62
Smith <i>et al.</i> , 1997	Adultes	169	0,015 - 0,800 ± bolus or infusion	Étude de population/ 2 compartiments (élimination c + p)	0,149	4,57
Tran <i>et al.</i> , 1998	Adultes	241	0,1	Étude de population/ 2 compartiments (élimination c + p)	34,9	13,7 L	425 ml/min
	Adultes	10	0,1	2 compartiments (élimination c + p)	23,9	0,118	3,7

• Précédé ou non d'un bolus de 0,1 mg.kg⁻¹; ** Aussi comparé à un modèle non-compartmental

périphérique serait probablement plus approprié. Kisor *et al.* (1996) ainsi que Lien *et al.* (1996), en comparant les deux modèles, ont d'ailleurs démontré qu'en ignorant ce fait, on sous estimait la valeur de V_{ss} de 17 à 20%.

3.3.2 Métabolisme

Comme l'atracurium (Merret *et al.*, 1983; Stiller *et al.*, 1985; Fisher *et al.*, 1986), le cisatracurium se dégrade spontanément, lorsqu'en solution tampon, par le mécanisme d'élimination de Hofmann (Welch *et al.*, 1995). Ce mécanisme étant pH et température dépendant, la présence accrue d'ions hydroxyl dans la solution (\uparrow pH) augmente sa vitesse et provoque la dégradation du cisatracurium en deux molécules, la laudanosine et l'acrylate monoquaternaire qui est métabolisé à son tour en laudanosine par le même mécanisme (Welch *et al.*, 1995). Les mêmes auteurs ont du même coup déterminé que lorsque le pH est ajusté à 7,4 (tampon phosphate Sorenson) et que la température est maintenue à 37°C, la demi-vie d'élimination du cisatracurium est d'environ 34 minutes. Afin de stabiliser la solution, un pH acide (3-4) et une température d'au plus de 4°C sont nécessaires. Tel qu'attendu, étant donné la nature du mécanisme de dégradation, ces résultats se sont montrés similaires à ceux obtenus pour l'atracurium dans des tampons (Merrett *et al.*, 1983; Stiller *et al.*, 1985). Dans ces essais, l'augmentation du pH augmentait de façon linéaire la dégradation de l'atracurium. Welch *et al.* (1995) ont également effectué, en parallèle, les mêmes expérimentations dans le plasma humain. La demi-vie de dégradation moyenne ($t_{1/2}$) ainsi déterminée était de 29,2 minutes. Contrairement à l'expérimentation dans le tampon, l'alcool monoquaternaire (MQA) était détecté dans le plasma humain après incubation et l'acrylate était absent amenant ainsi l'hypothèse de la présence d'estérases hydrolysant rapidement l'acrylate en alcool. Ceci fut

confirmé en ajoutant un inhibiteur spécifique des carboxyestérases. Par cette étude, le groupe confirmait aussi une différence significative avec le métabolisme *in vitro* de l'atracurium, ce dernier n'étant métabolisé qu'en partie par la dégradation de Hofmann, l'autre partie (environ 50 - 60%) l'étant par hydrolyse ester conduisant à la production d'un acide monoquatenaire et de la laudanosine (Merret *et al.*, 1983; Stiller *et al.*, 1985; Fisher *et al.*, 1986). La figure 3 présente le schéma métabolique du cisatracurium dans le plasma humain proposé par Welch *et al.* (1995).

Suite à ces observations *in vitro*, un modèle cinétique a été proposé et appliqué afin de déterminer la proportion du cisatracurium éliminé par la dégradation de Hofmann *in vivo* (Kisor *et al.*, 1996). L'importance de la voie de dégradation de Hofmann *in vitro* amène une certaine difficulté pour la construction d'un modèle pharmacocinétique puisqu'elle implique que le cisatracurium puisse être dégradé dans le ou les compartiments périphériques en plus du compartiment central. Les auteurs ont considéré un modèle à deux compartiments où le cisatracurium serait éliminé du compartiment central selon une constante de vitesse déterminée (k_{10}) et qui serait également éliminé du compartiment périphérique par une constante de vitesse (k_{20}). Hull (1983) avait déjà suggéré qu'un modèle non-traditionnel (avec élimination périphérique) soit développé pour l'atracurium étant donné son métabolisme particulier. Ce modèle a été appliqué pour l'atracurium la première fois par Weatherley *et al.* (1983) mais détaillé par Fisher *et al.* (1986). La Figure 4 présente un schéma du modèle cinétique proposé pour l'atracurium et le cisatracurium. La valeur k_{10} représente théoriquement la constante de vitesse d'élimination due à la dégradation de Hofmann, mais également des autres voies mineures. La constante k_{20} représenterait par conséquent, la constante d'élimination de Hofmann. Cette dernière ne pouvant être estimée *in vivo*, les auteurs ont utilisé, pour le cisatracurium, la constante de dégradation

Figure 3: Schéma métabolique proposé du cisatracurium dans le plasma humain (Welch *et al.*, 1995).

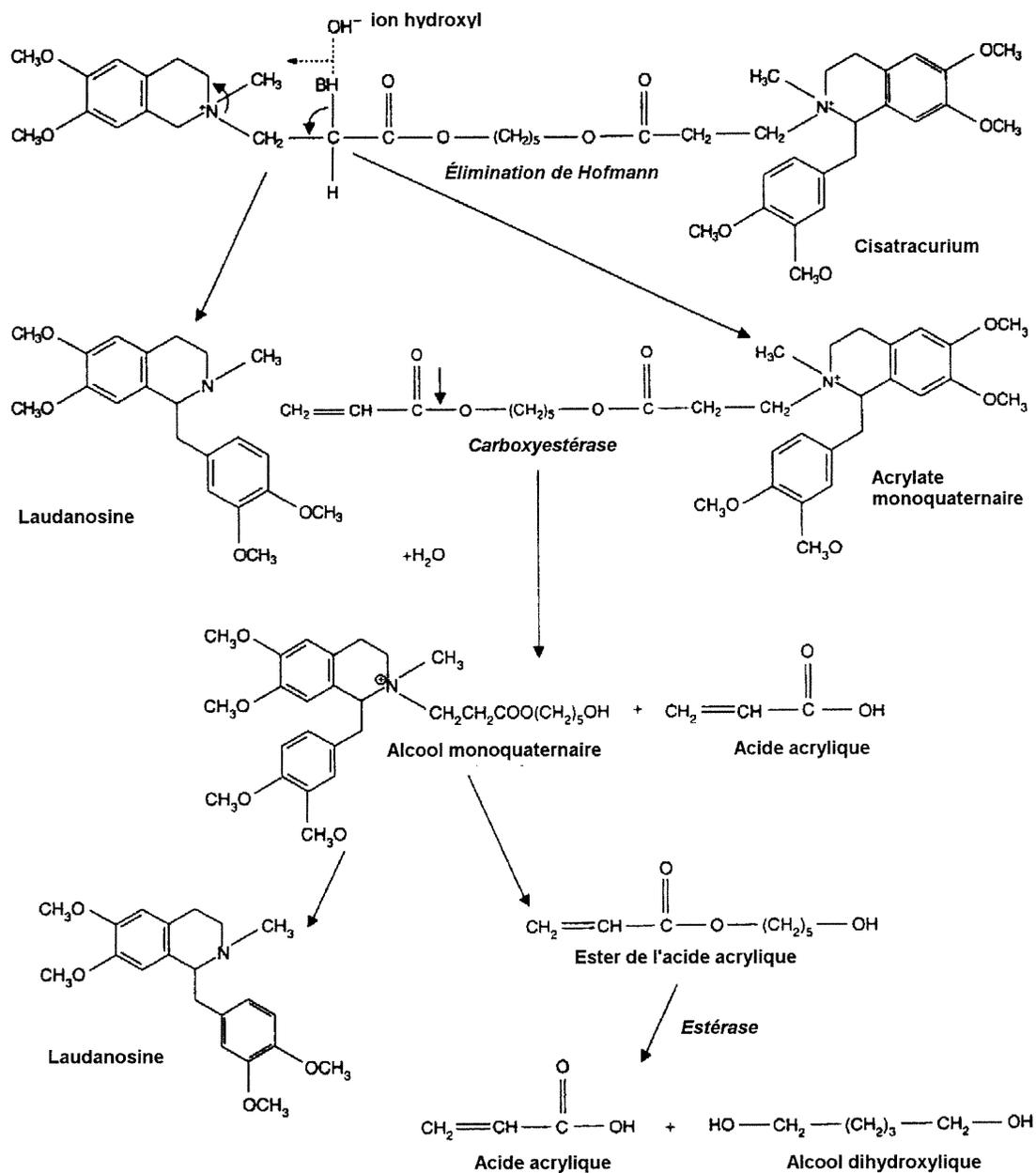
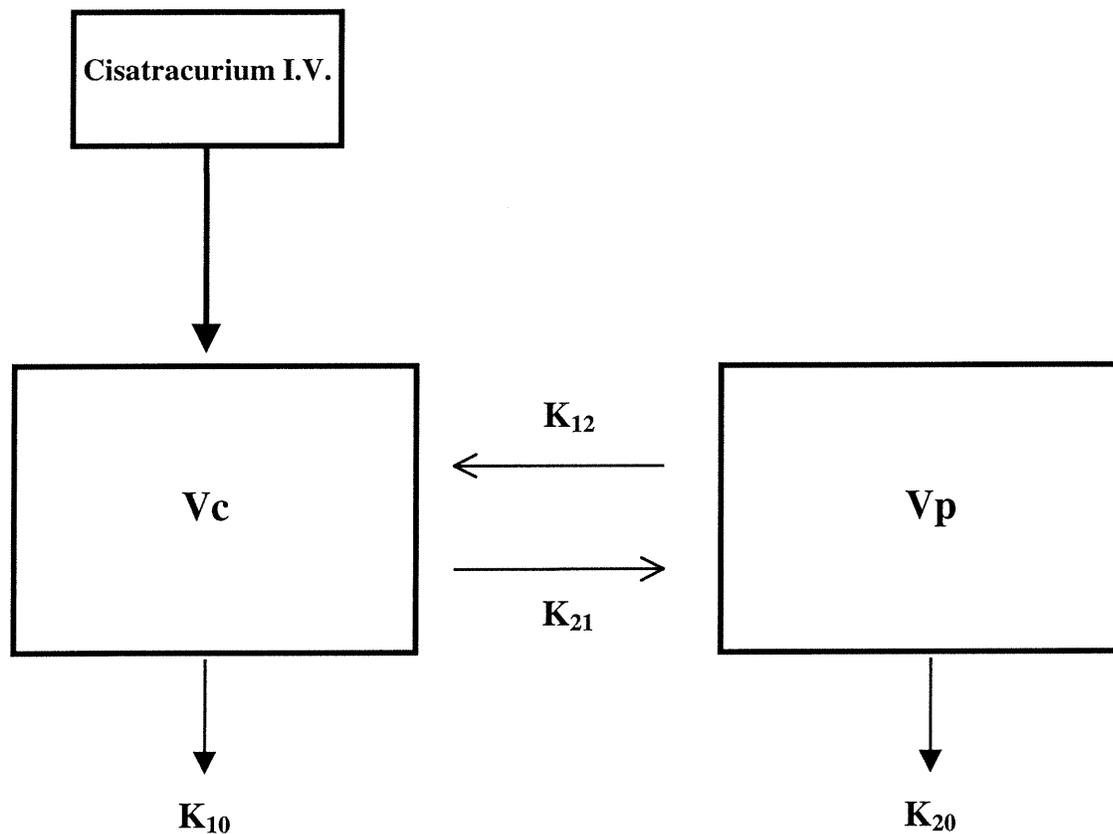


Figure 4: Représentation schématique du modèle pharmacocinétique bi-compartimental avec élimination des compartiments central et périphérique.



$$k_{10} = k_{hof} + k_{org}$$

$$k_{20} = k_{hof}$$

V_c : Compartiment central comprenant les organes bien perfusés

V_p : Compartiment périphérique

estimée *in vitro* ($k_{20} = 0,0237 \text{ min}^{-1}$) par Welch *et al.* (1995) lors de leur expérimentation décrite plus haut. Quoique cette valeur estimée puisse présenter une imprécision ayant été déterminée à partir de la moyenne obtenue chez neuf patients, elle représente tout de même la valeur la plus appropriée qui soit disponible.

L'étude de Kisor a confirmé l'importance d'une voie métabolique indépendante des voies classiques tels le foie et les reins chez l'humain. En calculant la clairance rénale à partir de mesures obtenues avec des échantillons urinaires ainsi que la clairance totale avec des échantillons plasmatiques, ils ont pu évaluer la proportion comptant pour la clairance reliée à la dégradation de Hofmann. Les résultats ont ainsi démontré que la dégradation de Hofmann comptait pour 77% de la clairance totale alors que la clairance due aux organes représentait 23%, dont 16% provenait de la clairance rénale. Dans une étude similaire effectuée avec l'atracurium, Fisher *et al.* (1986) ont plutôt démontré que la voie métabolique majeure n'était pas la dégradation de Hofmann (< 40%), ni l'hydrolyse ester. La clairance de l'atracurium n'a toutefois pas été significativement affectée dans des études impliquant des insuffisants rénaux et/ou hépatiques (Fahey *et al.*, 1984; Ward *et al.*, 1983).

Lorsque le cisatracurium est administré chez l'humain, les deux principaux métabolites retrouvés précédemment dans le plasma humain *in vitro* sont également détectés dans le plasma, soit la laudanosine et le MQA (Boyd *et al.*, 1996; De Wolf *et al.*, 1996; Lien *et al.*, 1996). Ces résultats semblent confirmer le schéma métabolique proposé par Welch (figure 3). En effet, contrairement à ce qui est observé avec l'atracurium, on ne retrouve pas l'acide monoquaternaire correspondant à une hydrolyse ester sur la molécule mère. Aussi, la présence du MQA suggère l'implication de

carboxyestérases non-spécifiques responsables de la dégradation d'un métabolite intermédiaire, l'acrylate monoquatenaire. L'hydrolyse étant une réaction très rapide, Hofmann devient alors la réaction limitante ce qui explique l'absence de l'acrylate dans le plasma. Tel que déterminé par Welch *et al.* (1995) *in vitro*, l'alcool subirait à son tour une dégradation de Hofmann pour former la laudanosine. Cette dernière subirait, selon une étude conduite chez le foie de lapin avec l'atracurium (Sharma *et al.*, 1984), une N-déméthylation conduisant à la formation de tétrahydropapavérine. Celle-ci n'a par contre jamais été quantifiée après l'administration de cisatracurium chez l'humain.

Les différences observées entre le métabolisme de l'atracurium et celui du cisatracurium seraient attribuées au mélange d'isomères que représente l'atracurium. Le cisatracurium n'étant qu'un seul des dix isomères formant l'atracurium, il a été démontré que chacun des isomères possède sa propre pharmacocinétique (Tsui *et al.*, 1987).

3.3.3 Élimination

On a retrouvé dans l'urine de sujets sains, tous les métabolites principaux du cisatracurium incluant la laudanosine, la tétrahydropapavérine, l'acide, l'acrylate et le MQA, ainsi que le cisatracurium. Des conjugués de l'acide glucuronique de la laudanosine et du tétrahydropapavérine ont également été détectés (Dear *et al.*, 1995). Un peu moins de 10% de la dose totale de cisatracurium administrée a été retrouvée inchangée dans l'urine de sujets sains (Bryant *et al.*, 1997; Schmith *et al.*, 1996). La majorité de la dose administrée se retrouve dans l'urine sous forme de métabolites déméthylés de la laudanosine (Schmith *et al.*, 1996).

Tel que présenté au tableau II, la clairance du cisatracurium observée chez les sujets sains varie de 3,7 à 5,7 ml·min⁻¹·kg⁻¹. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) varie quant à elle de 21,5 à 35 minutes.

Déjà quelques études ont évalué la pharmacocinétique du cisatracurium chez des patients avec insuffisance rénale ou hépatique (Eastwood *et al.*, 1995; De Wolf *et al.*, 1996). Comme pour l'atracurium, malgré une légère diminution de la clairance totale en insuffisance rénale (13%) et une faible augmentation en insuffisance hépatique sévère (16%), probablement due à l'augmentation du volume de distribution (De Wolf *et al.*, 1996), il ne semble pas y avoir d'effets cliniquement significatifs associés à ces différences (Boyd *et al.*, 1995; De Wolf *et al.*, 1996; Boyd *et al.*, 1996). Chez la personne âgée, bien que la demi-vie d'élimination soit prolongée par rapport au jeune l'adulte (de 18,6 à 27,8 %), les principaux paramètres pharmacodynamiques ne semblent pas significativement affectés (Ornstein *et al.*, 1996; Sorooshian *et al.*, 1996).

3.4 Propriétés pharmacodynamiques

3.4.1 Pharmacodynamie générale

Plusieurs études rapportant la pharmacodynamie du cisatracurium ont déjà été publiées. Le tableau III présente un sommaire du résultat de ces études.

Le cisatracurium se présente comme étant un bloqueur neuromusculaire d'environ trois fois la puissance de l'atracurium (Belmont *et al.*, 1995; Lepage *et al.*, 1996; Mellinghoff *et al.*, 1996).

La ED₉₅, déterminée chez l'adulte, est de 0,05 mg·kg⁻¹ pendant l'anesthésie avec N₂O/O₂/opiacée (Belmont *et al.*, 1995; Lepage *et al.*, 1996). Les études conduites chez l'adulte sain démontrent une diminution progressive du délai d'action avec une augmentation des doses. Ce délai pour atteindre l'effet maximal variait de 3,0 à 5,8 minutes à la dose de 0,1 mg·kg⁻¹. Étant donné sa puissance plus élevée par rapport à l'atracurium, le délai d'action est légèrement plus élevé que pour l'atracurium à des doses équivalentes (2,3 à 4 min) (Belmont *et al.*, 1995; Lepage *et al.*, 1996; Mellinshoff *et al.*, 1996; Bluestein *et al.*, 1996). La durée d'action du cisatracurium (temps requis pour atteindre 25% de T₁), était d'environ 45 minutes (33 - 56 min) à la dose de 0,1 mg·kg⁻¹ (2 x ED₉₅) avec une anesthésie aux barbituriques ou au propofol (+ N₂O/O₂). En doublant la dose, la durée d'action augmentait d'environ 23 minutes (16 - 23 min) (Belmont *et al.*, 1995; Bluestein *et al.*, 1996; Lepage *et al.*, 1996). L'indice de récupération qui représente la vitesse de récupération entre 25% et 75% du bloc (T₁) se situe entre 8 et 14 minutes après une dose de 0,1 mg·kg⁻¹ (Belmont *et al.*, 1995; Bluestein *et al.*, 1996; Lepage *et al.*, 1996). Cet indice ne semblait pas varier en fonction de la dose entre 0,1 à 0,4 mg·kg⁻¹ (Belmont *et al.*, 1995).

3.4.2 Type d'anesthésie

Deux études ont évalué l'effet du type d'anesthésie sur la pharmacodynamie du cisatracurium (Oyos *et al.*, 1994; Wulf *et al.*, 1998). Comme c'est le cas pour d'autres bloqueurs neuromusculaires (Miller *et al.*, 1971; Rupp *et al.*, 1984), l'anesthésie par inhalation (e.g. isoflurane, enflurane, sevoflurane, desflurane), potentialise également l'effet du cisatracurium. En

Tableau III: Études rapportant les paramètres pharmacodynamiques du cisatracurium.

ÉTUDES	POPULATION	N	DOSE (mg·kg ⁻¹)	DÉLAI D'ACTION Tmax (min)	RÉCUPÉRATION (% de T1)		
					25%	95%	indice 25-75%
Belmont et al. (1995)	adultes	15	0,1	5,2	45	64	13
		15	0,2	2,7	68	87	14
		15	0,4	1,9	91	121	14
Bluestein et al. (1996)	adultes	20	0,1	4,6	45		9
		20	0,15	3,4	55		10
		20	0,2	2,8	61		10
Lepage et al. (1996)	adultes	10	0,1	5,8	33	48	8
		15	0,2	3,2	55	64	9
		15	0,25	2,0	79	90	8
Mellinghoff et al. (1996)	adultes	40	0,1	3,1			
Oyos et al. (1994)	adultes	15	0,1 [*]	4,3	45		
		15	0,1 [†]	3,7	48		
		15	0,1 [‡]	4,0	52		
		15	0,1 [§]	4,3	46		
Schmautz et al. (1996)	adultes	20	0,1	5,3			
		20	0,15	3,7			
		20	0,2	3,8			
Ornstein et al. (1996)	adultes	12	0,1	4,2	56	84	16
	gens âgés	12	0,1	5,2	61	89	19
Sorooshian et al. (1996)	adultes	31	0,1	3,0	50		
	gens âgés	33	0,1	4,0	51		
Brandomet al. (1995)	enfants	30	0,08	4,2	27		
Meretoja et al. (1996)	enfants [¶]	16	0,08	2,2	34	59	11
	enfants	16	0,1	2,3	27	46	11
O'Neil et al. (1996)	enfants	12	0,1	2,3	46		
	enfants [¶]	16	0,1	2,8	28	64	
Boyd et al. (1995)	adultes	15	0,1	7,7	46		17
	Insuf. Rénale	17	0,1	7,8	44		23
De Wolf et al. (1996)	adultes	11	0,1	3,3	47	71	13
	Insuf. Hépatique	14	0,1	2,4	54	77	15

* N₂O/O₂/thiopental/fentanyl anesthesia; † Isoflurane/ N₂O/O₂/thiopental/fentanyl anesthesia; ‡ Enflurane/ N₂O/O₂/thiopental/fentanyl anesthesia; § Propofol/N₂O/O₂/fentanyl anesthesia; ¶ Groupe control historique

effet, les valeurs de ED₉₅ diminuent significativement passant d'environ 0,050 à 0,033 mg·kg⁻¹ lorsqu'on compare avec l'anesthésie intraveineuse (i.e. fentanyl-propofol) (Wulf *et al.*, 1998). Oyos *et al.* (1994), ont également observé un début d'action légèrement plus rapide lors de l'anesthésie avec l'isoflurane comparée à l'anesthésie avec barbituriques ou propofol. La potentialisation du bloc par des agents volatiles serait le résultat d'un effet dépresseur sur la membrane pré-synaptique (diminution de la dépolarisation) ainsi qu'un effet dépresseur direct sur le muscle même (Waud and Waud, 1979).

3.4.3 Populations spécifiques

La pharmacodynamie du cisatracurium serait peu affectée chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux et hépatiques. Le délai d'action à une dose 0,1 mg·kg⁻¹ fut retardé d'environ une minute chez les gens âgés (Ornstein *et al.*, 1996; Sorooshian *et al.*, 1996), et les insuffisants rénaux (Boyd *et al.*, 1995). Une étude de population de pharmacocinétique/pharmacodynamique est également arrivée aux mêmes conclusions chez les insuffisants rénaux (Schmith *et al.*, 1997). Par contre, le délai fut prolongé d'une minute chez les insuffisants hépatiques (De Wolf *et al.*, 1996). Pour tous ces groupes, l'effet maximal et le délai de récupération n'étaient pas significativement différents par comparaison à ce qui a été observé chez l'adulte sain.

Chez les enfants, le délai d'action après une dose de 0,08 mg·kg⁻¹ était de 2,2 à 4,2 minutes (Brandom *et al.*, 1995; Meretoja *et al.*, 1996) et de 2,3 à 2,8 minutes après une dose de 0,1 mg·kg⁻¹ (Meretoja *et al.*, 1996; O'Neil *et al.*, 1996). Le délai de récupération fut également plus court chez l'enfant à des doses équivalentes.

4.0 Caractéristiques des métabolites principaux du cisatracurium

4.1 Pharmacologie

La laudanosine et le MQA étant aussi les métabolites principaux de l'atracurium, certaines de leurs caractéristiques pharmacologiques ont déjà été étudiés chez l'animal. Il est toutefois difficile d'extrapoler ces données pour le cisatracurium puisque les métabolites de l'atracurium proviennent d'un mélange d'isomères pouvant également mener à la production de stéréoisomères pour certains de ces métabolites. Comme il a été démontré pour les molécule mères, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des principaux métabolites pourraient théoriquement être différentes (Tsui *et al.*, 1987; Wastila *et al.*, 1996).

La pharmacologie des métabolites principaux de l'atracurium a été étudiée chez le chat anesthésié par Chapple et Clark (1983). Ces auteurs ont démontré que l'alcool et l'acrylate monoquaternaire possédaient une activité neuromusculaire pouvant bloquer les récepteurs cholinergiques de façon croissante à des doses de 1 à 4 mg·kg⁻¹. Aux doses les plus élevées (2 et 4 mg·kg⁻¹), ces mêmes métabolites pouvaient causer une diminution significative de la pression artérielle par inhibition du vague mais ne diminuant (pour l'alcool seulement) que légèrement la fréquence cardiaque. Il faut toutefois souligner que les auteurs ont évalué la contamination par l'atracurium des substances administrées et ont rapporté qu'une partie significative de l'activité pourrait plutôt être reliée à l'atracurium qui se trouvait dans les solutions. En plus de cet artefact possible, il faut noter que les doses utilisées représentaient jusqu'à 10 fois la molarité équivalente à ce qui est produit aux doses thérapeutiques d'atracurium (0,3 à 0,6 mg·kg⁻¹).

Dans cette même étude, la laudanosine ne provoqua aucun bloque neuromusculaire sauf à 4 mg·kg⁻¹ où un faible bloc (18%) de la réponse téτανique fut observé. Comme pour les autres métabolites, la laudanosine causa une diminution de la pression artérielle d'environ 70% aux doses de 2 et 4 mg·kg⁻¹. Dans une autre étude de Chapple *et al.* (1987), on a étudié plus spécifiquement les effets cardio-vasculaires et neurologiques de la laudanosine chez le chien. La laudanosine a alors démontré des effets excitateurs du système nerveux central à des concentrations plasmatiques de plus de 10 µg·ml⁻¹ et des effets épiléptogènes à des concentrations de plus de 17 µg·ml⁻¹. Le seuil de ces effets serait par contre augmenté lors de l'administration concomitante d'agents anesthésiques volatiles tel qu'il a été démontré chez le lapin (Shi *et al.*, 1989). La laudanosine a aussi causé de l'hypotension et de la bradycardie à des doses supérieures à 6 µg·ml⁻¹ chez le chien (Chapple *et al.*, 1987).

Malgré ces effets neurologiques démontrés avec la laudanosine à haute concentration, il importe de comparer les concentrations utilisées en clinique afin d'en déterminer la réelle signification clinique. Dans une étude comparant la cinétique et la dynamique de l'atracurium et du cisatracurium après infusion de 19 à 47 heures, pour des doses équivalentes chez 12 patients à l'unité des soins intensifs, Boyd *et al.* (1996), ont mesuré les concentrations plasmatiques de la laudanosine. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) obtenues variaient de 0,78 à 4,40 µg/ml pour l'atracurium et de 0,21 à 1,26 µg/ml pour le cisatracurium. Ces concentrations sont beaucoup moins élevées que les niveaux neurotoxiques observés chez l'animal. De plus, étant donné la puissance plus élevée du cisatracurium, des doses thérapeutiques plus faibles sont nécessaires expliquant ainsi les concentrations plus faibles obtenues pour la laudanosine.

4.2 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la laudanosine et du MQA a été étudiée après l'administration d'atracurium chez l'humain (Ward *et al.*, 1983a). Deux études rapportent la pharmacocinétique de ces principaux métabolites chez l'humain après l'administration de cisatracurium (Eastwood *et al.*, 1995; Lien *et al.*, 1996). Après l'administration de 0,1 ou 0,2 mg·kg⁻¹ de cisatracurium, la laudanosine présentait des C_{max} respectifs de 0,038 et 0,103 µg/ml. Les t_{1/2β} s'établissaient à 3,6 et 4,3 heures, ce qui est comparable à ce qui a été observé après l'administration de l'atracurium (3,3 heures) (Ward *et al.*, 1983a).

5.0 Principes de modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamique (PK-PD)

L'objectif principal de la modélisation PK-PD est de permettre de caractériser et de prédire l'effet d'un médicament *in vivo* sous des conditions physiologiques et pathologiques (Breimer *et al.*, 1997). Malgré le rôle très important que joue la pharmacocinétique dans la détermination des doses cliniques de nouvelles drogues, la modélisation de la relation entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie permet de caractériser l'effet d'un médicament en fonction de sa concentration plutôt que sa concentration dans le temps. La figure 5 illustre schématiquement la relation qui existe entre l'entrée d'un médicament dans l'organisme, sa pharmacocinétique, sa pharmacodynamie et son effet clinique. Très souvent, on observe un délai entre la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'effet maximal (E_{max}) observé. La modélisation PK-PD permet d'identifier ce délai (k_{eo}) en simulant les concentrations dans un compartiment hypothétique

infiniment petit (C_e) relié au compartiment plasmatique (central) par une constante de vitesse du transfert entre les deux compartiments (k_{1e}). Une autre constante de vitesse d'ordre premier, le k_{eo} , définit l'élimination du médicament du compartiment - effet. Par dérivation mathématique, seul le k_{eo} figure dans l'équation suivante de la variation des concentrations du compartiment-effet: $dC_e/dt = k_{eo} \cdot (C_p - C_e)$. Les paramètres pharmacodynamiques tels que la concentration requise pour induire 50% de l'effet maximal (EC_{50}) et le facteur de sigmoïdité (γ), pourront ainsi être déterminés par un modèle pharmacodynamique approprié. Il est peu probable que le compartiment-effet reçoive une quantité significative de médicament. Conséquemment, le compartiment effet ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du médicament. La Figure 6 représente graphiquement la modélisation PK-PD telle qu'expliquée ci-haut.

Afin d'estimer le k_{eo} et les paramètres pharmacodynamiques, trois approches ont été successivement développées, soit les modèles paramétrique, semi-paramétrique et non-paramétrique.

5.1 *Modèle paramétrique*

Les modèles de base de PK-PD pour les médicaments à effet direct et rapide, tels que les myorelaxants, comprennent trois composantes (Breimer *et al.*, 1997): a) un modèle pharmacocinétique caractérisant les concentrations plasmatiques (C_p) du médicament en fonction du temps; b) un modèle pharmacodynamique caractérisant la relation entre la concentration et l'effet; c) un modèle de liaison permettant de caractériser le délai (k_{eo}) souvent observé de l'effet par rapport aux concentrations plasmatiques (modèle du compartiment effet). La première

approche, développée par Sheiner *et al.* (1979), est appelée paramétrique. Ainsi, un modèle pharmacocinétique est appliqué aux données de concentrations plasmatiques en fonction du temps permettant l'estimation des paramètres pharmacocinétiques (e.g. A , α , B , β). Un modèle pharmacodynamique est ensuite appliqué aux données de l'effet en fonction du temps, simultanément au modèle de liaison permettant l'estimation du k_{eo} , EC_{50} et γ par régression non-linéaire. Cette méthode assume la connaissance *a priori* des modèles pharmacodynamiques, pharmacocinétiques de même que du modèle de liaison. Elle ne permet donc pas l'observation de la relation concentration–effet avant l'application d'un modèle pharmacodynamique, posant ainsi un risque de choisir un modèle inapproprié. Cette méthode possède par contre l'avantage d'être simple et robuste si on est confiant des modèles pharmacocinétique et pharmacodynamique choisis (Unadkat *et al.*, 1986).

L'équation pour la dérivation des concentrations du compartiment effet (Holford & Sheiner, 1981) ainsi que l'équation du modèle pharmacodynamique sigmoïde E_{max} (le plus fréquemment appliqué pour les bloqueurs neuromusculaires), sont présentées à l'annexe A.

5.2 Modèle semi-paramétrique

Suite au modèle totalement paramétrique, une seconde approche a été proposée par Fuseau et Sheiner (1984). Cette approche diffère de l'approche paramétrique du fait que le modèle pharmacodynamique n'est pas défini *a priori*. En effet, le modèle pharmacocinétique est d'abord appliqué aux données de C_p en fonction du temps pour en déduire les paramètres mais le k_{eo} est estimé séparément des paramètres pharmacodynamiques. Après avoir fixé une valeur de k_{eo} , la

Figure 5: Illustration schématisée de l'interrelation qui existe entre l'administration d'un médicament, sa pharmacocinétique, sa pharmacodynamie et son effet clinique (Adapté de Breimer *et al.*, 1997).

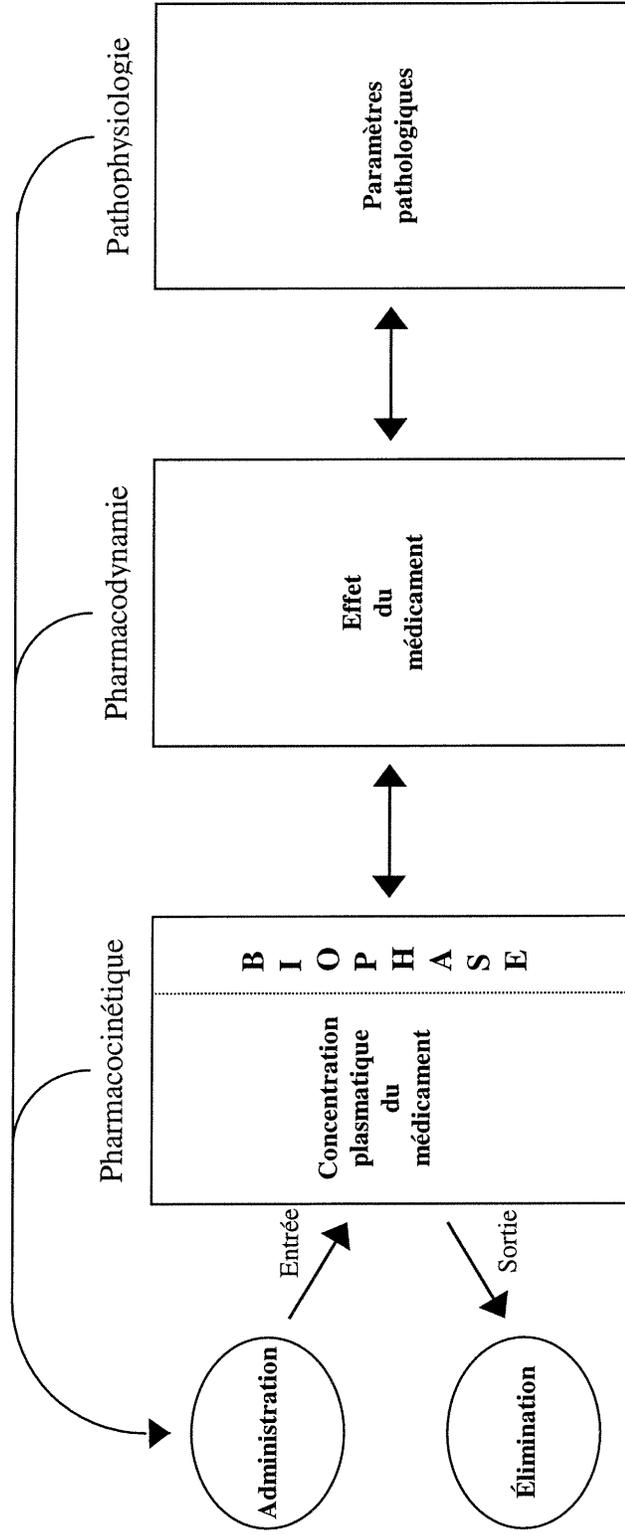
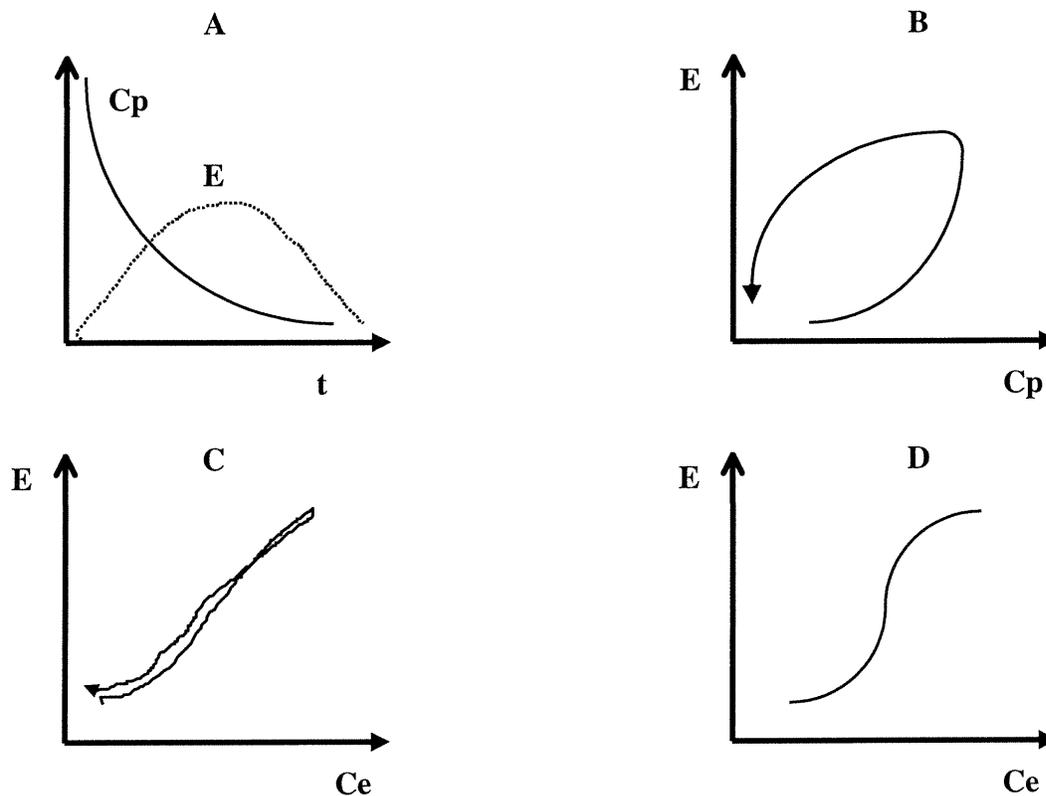


Figure 6: Représentation graphique de la modélisation PK-PD



(A) Délai entre la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'effet maximal (E_{max}) après l'administration d'un bolus iv. Ce délai représente le temps d'équilibre entre les concentrations plasmatiques et les concentrations dans la biophase. (B) Représentation de l'hystérèse anti-horaire de l'effet observé en fonction des concentrations plasmatiques mesurées. La modélisation PK-PD avec la dérivation de concentrations dans un compartiment effet hypothétique (C_e), permet de d'éliminer l'hystérèse (C). Un modèle pharmacodynamique (ici, la sigmoïde E_{max}) est appliqué afin de lisser la courbe concentration-effet finale (D).

courbe de l'effet en fonction des C_e est tracée. Si cette dernière présente une hystérèse, le k_{eo} n'est donc pas optimal puisqu'il existe deux effets pour un C_e . Le modèle, par interpolation linéaire, déterminera alors un effet (\hat{E}_i) sur la branche opposée de l'hystérèse pour chacun des C_e associés à un effet observé (E_i) et tentera ensuite de déterminer une valeur de k_{eo} minimisant l'écart entre chaque \hat{E}_i et E_i menant ainsi à un seul effet associé au C_e . La minimisation est faite par la détermination de la moyenne du carré des distances séparant les 2 effets. Finalement, le modèle pharmacodynamique approprié déterminera les paramètres EC_{50} et γ une fois le k_{eo} optimal trouvé. Cette approche a pour avantage d'éviter le mauvais choix de modèle pharmacodynamique puisqu'il permet d'abord d'observer la relation C_e vs. E .

5.3 Modèle non-paramétrique (lien paramétrique)

Cette dernière approche est aussi appelée non-compartimentale puisqu'aucun modèle pharmacocinétique paramétrique n'est appliqué à la relation C_p vs. temps (Unadkat *et al.*, 1986). Le modèle de liaison reste toutefois paramétrique. Pour chaque temps où une C_p n'a pas été mesurée, une C_p est estimée par interpolation linéaire (p). Comme pour l'approche semi-paramétrique, un k_{eo} donné génère des C_e en utilisant les C_p et par intégration de l'équation : $dC_e/dt = k_1 C_p - k_{eo} C_e$ (où k_1 représente l'entrée du médicament dans le compartiment central). L'étape suivante est identique à l'approche semi-paramétrique où l'effet en fonction du C_e (hystérèse) est représenté graphiquement pour ensuite optimiser le k_{eo} et un modèle pharmacodynamique approprié est ensuite appliqué. Cette approche peut être utile dans les cas où les données pharmacocinétiques sont difficiles à caractériser avec un modèle compartimental. Il a en effet été démontré que cette méthode était plus robuste seulement dans les cas où le

modèle pharmacocinétique choisi n'était pas approprié (Unadkat et al., 1986). Elle permet également d'éliminer une étape de l'analyse.

5.4 Signification physiologique des paramètres k_{eo} et EC_{50}

La signification clinique des paramètres PK-PD pourrait paraître abstraite pour le clinicien. Il est important de comprendre que le compartiment-effet représente un compartiment de distribution hypothétique du médicament et ne peut être mesuré expérimentalement. Toutefois, lorsque le médicament a atteint l'équilibre de distribution, les concentrations des compartiments effet et plasmatique sont égales ($C_{e_{ss}} = C_{p_{ss}}$). La valeur du EC_{50} déterminée avec les C_e représente donc la concentration plasmatique produisant 50% de l'effet maximal ($C_{p_{50}}$). L'analyse PK-PD peut donc permettre de déterminer les doses optimales pour un effet désiré.

Pour la plupart des médicaments, la signification physiologique du k_{eo} est inconnue. Par contre, pour les substances produisant un effet presque instantané lorsqu'elles atteignent la biophase, le k_{eo} devrait être interprété comme un paramètre pharmacocinétique représentant une constante de vitesse de distribution. Pour les myorelaxants par exemple, on peut considérer le volume de distribution apparent, la perfusion sanguine des tissus et le coefficient de partage du médicament comme étant des facteurs déterminant du k_{eo} (Danhof et Mandema, 1994).

6.0 Hypothèses sous-jacentes et objectifs de la présente étude

La pharmacocinétique du cisatracurium a été assez bien étudiée jusqu'à aujourd'hui (Tableau II) bien que lors du développement du présent protocole, aucune étude n'avait encore été publiée. Les caractéristiques métaboliques particulières de l'atracurium et du cisatracurium (élimination de Hofmann) ont nécessité l'utilisation d'un modèle considérant une élimination des compartiments central et périphérique (Fisher *et al.*, 1986; Lien *et al.*, 1996; Kisor *et al.*, 1996). Ce modèle est maintenant reconnu et appliqué dans toutes les études évaluant la cinétique du cisatracurium (Sorooshian *et al.*, 1996; Schmith *et al.*, 1997; Schmith *et al.*, 1997b; Smith *et al.*, 1997; Tran *et al.*, 1998).

Certains auteurs ont conclu en une linéarité de la cinétique du cisatracurium lors d'études pharmacocinétiques traditionnelles (0,1 et 0,2 mg·kg⁻¹) (Lien *et al.*, 1996) ou par l'approche de type population (0,1 à 0,4 mg·kg⁻¹) (Schmith *et al.*, 1997). Bien que les études de population représentent un avantage certain pour le développement de médicaments aujourd'hui, les études pharmacocinétiques traditionnelles représentent toujours des études plus puissantes (Tett *et al.*, 1998). Aucune étude traditionnelle n'a encore évalué la linéarité du cisatracurium et de ses métabolites principaux avec plus de deux groupes comparatifs incluant des doses élevées (jusqu'à 6 x ED₉₅). Étant donnée le métabolisme particulier du cisatracurium (pH et température dépendants), il est attendu que sa pharmacocinétique de même que celle de la laudanosine et du MQA conserveront leur linéarité entre 0,075 et 0,300 mg·kg⁻¹.

Les analyses de PK-PD sont devenues des outils essentiels lors du développement de nouveaux médicaments afin de caractériser la relation concentration-effet et ainsi déterminer une dose et posologie appropriée. Le tableau IV présente un sommaire des études PK-PD conduites avec le cisatracurium (De Wolf *et al.*, 1996; Sorooshian *et al.*, 1996; Schmith *et al.*, 1997; Tran *et al.*, 1998). On observe une variation significative entre quelques études, certains auteurs présentant un k_{eo} plus rapide et/ou un EC_{50} plus faible que les autres (De Wolf *et al.*, 1996; Sorooshian *et al.*, 1996). Cette différence pourrait être expliquée par l'anesthésie utilisée par ces derniers (i.e. isoflurane) qui potentialiserait possiblement l'effet du cisatracurium (Oyos *et al.*, 1994). Malgré la disponibilité de ces données, la littérature ne rapporte aucune étude sur l'effet d'une variation de la dose sur les paramètres PK-PD.

Dans le cas des relaxants musculaires non-dépolarisants, la liaison médicament-récepteur est relativement simple et l'initiation de la réponse est instantanée lorsque le médicament se présente à la jonction neuromusculaire (Holford, 1992). Il n'est donc pas attendu d'observer une variation des paramètres pharmacodynamiques en fonction de la dose. Cette raison explique probablement aussi pourquoi les données pharmacodynamiques provenant de doses différentes sont généralement fusionnées lors de l'analyse PK-PD des bloqueurs neuromusculaires et qu'aucune relation n'est faite en fonction de la dose (Weatherley *et al.*, 1983).

Récemment, Fisher *et al.* (1997a) ont rapporté une augmentation significative (28%) de la valeur du EC_{50} lorsque que la dose de vécuronium était doublée (30 à 60 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$). Aucune explication sur cette observation n'a pue être clairement apportée par les auteurs qui concluaient que d'autres études devraient être conduites afin de vérifier si une telle variation pouvait être confirmée. Un

artefact du modèle PK-PD a par contre été suggéré. Bien que Schmith *et al.*, (1997b) aient rapporté une analyse PK-PD pour le cisatracurium incluant plusieurs doses, la dose n'avait pas été considérée comme covariable dans l'analyse et n'a donc pas permis d'évaluer son effet sur les paramètres.

Le premier objectif de la présente étude est donc de confirmer la linéarité de la pharmacocinétique du cisatracurium et de ses principaux métabolites (la laudanosine et le MQA) après l'administration à trois groupes de doses de $0,075 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (1,5 x ED95); $0,150 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (3 x ED95) et $0,300 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (6 x ED95) respectivement. L'analyse pharmacocinétique tiendra compte d'une élimination centrale et périphérique.

Puisque l'effet de la dose sur les paramètres pharmacodynamiques n'a jamais été évalué pour le cisatracurium et la plupart des myorelaxants, cet aspect sera également étudié pour les trois doses mentionnées ci-dessus.

Tableau IV: Études rapportant les paramètres pharmacocinétique - pharmacodynamiques (PK-PD) du cisatracurium.

Études	Population	Patients (N)	Dose I.V. (mg.kg ⁻¹)	Analyse PK	Modèle PK-PD	Keo (min ⁻¹)	EC ₅₀ (ng/ml)	γ
De Wolf <i>et al.</i> , 1996	Insuffisants hépatiques	13	0,1	Non-compartimentale	Semi-paramétrique	0,145	79	----
	Adultes	11				0,179	98	----
Sorooshian <i>et al.</i> , 1996	Âgés	33	0,1 (± bolus ou infusions)	Étude de population 2 compartiments (élimination c + p)	Paramétrique (population)	0,060	90	3,7
	Adultes	31				0,071	98	4,1
Schmith <i>et al.</i> , 1997b	Divers	241	0,015 - 0,08 ± bolus ou infusion	Étude de population 2 compartiments (élimination c + p)	Paramétrique (population)	0,0575	141	4,0
Tran <i>et al.</i> , 1998	Adultes	15	0,1 mg.kg ⁻¹ (infusion 5 min)	2 compartiments (élimination c + p)	Paramétrique	0,0540	153	6,9

* c = compartiment central; p = compartiment périphérique

CHAPITRE 2 :

ARTICLE

**CONCENTRATION-EFFECT RELATIONSHIP OF CISATRACURIUM AT
THREE DIFFERENT DOSE LEVELS IN THE ANESTHETIZED PATIENT**

ARTICLE:**CONCENTRATION-EFFECT RELATIONSHIP OF CISATRACURIUM AT THREE
DIFFERENT DOSE LEVELS IN THE ANESTHETIZED PATIENT**

Luc Bergeron¹, BPharm, David R. Bevan², MB, Andrew Berrill², MB, Raymond Kahwaji², MD,
and France Varin¹, PhD.

¹Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Quebec.

²Department of Anesthesiology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia.

Final acceptance for publication in *Anesthesiology*, January 4, 2001.

SUMMARY STATEMENT:

The dose linearity of the pharmacokinetics of cisatracurium and its metabolites, using three dose levels is confirmed in a traditional rich data study. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling at each dose reveals a dose-related variation in EC_{50} and k_{eo} .

KEYWORDS:

Muscle relaxants. Dose response. Models

ABSTRACT

Background: The linearity of cisatracurium elimination and its concentration-effect relationship were determined as part of a traditional rich data study with three dose levels in patients receiving balanced anesthesia.

Method: Forty-eight ASA I-II adults were randomized to receive an IV bolus of either 0.075, 0.15 or 0.30 mg·kg⁻¹ of cisatracurium. Anesthesia was induced and maintained with N₂O/O₂, propofol and fentanyl. The mechanical response of the adductor pollicis muscle was recorded. Arterial blood samples were collected over 8 hours. Cisatracurium, laudanosine and the monoquaternary alcohol concentrations were measured by HPLC. In order to assess the relative contribution of the input function, a parametric (assuming elimination from both the central and peripheral compartments) and a non-parametric PK-PD model were both applied to data.

Results: Dose proportionality of the body disposition of cisatracurium and its two major metabolites at doses up to 0.30 mg·kg⁻¹ was confirmed. With the parametric approach, the effect compartment concentration at 50% block (EC₅₀) significantly increased with the dose (136 vs 157 vs 209 ng·ml⁻¹) while the effect compartment equilibration rate constant (k_{eO}) decreased (0.0675 vs 0.0568 vs 0.0478 min⁻¹). A similar dose-dependent effect of the PK-PD relationship was observed with the non-parametric approach but the trend was 50 % less pronounced.

Conclusion: A dose-related change in PK-PD parameters was identified with both modeling approaches. A pharmacokinetic origin was ruled out, although no definite explanation of the underlying mechanism could be provided. These findings suggest that doses relevant to the anesthetic practice be used for estimation of EC₅₀.

INTRODUCTION

The pharmacokinetics of cisatracurium has been well characterized in healthy adults and different sub-populations using traditional rich data studies (over ten blood samples drawn with gradually increasing intervals)¹⁻⁷ and sparse sampling, population based studies⁸⁻¹¹. The rate-limiting step in the metabolism of cisatracurium is Hofmann elimination, an organ independent pathway^{5,12}. Cisatracurium pharmacokinetic behaviour in response to variation in dose is thus expected to be linear as was shown for doses of 0.1 and 0.2 mg·kg⁻¹ in a traditional rich data study⁴ as well as in a population based, pharmacokinetic study for doses ranging from 0.1 and 0.4 mg·kg⁻¹.⁹

Using a population pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) model¹⁰, the demographic factors affecting the concentration-effect relationship of cisatracurium have been characterized and various subgroups of the population identified. Other authors have also reported PK-PD studies in single dose traditional or multiple/single dose population analysis^{3,7,8}. However, the effect of the dose on PK-PD parameters estimation (EC_{50} , k_{e0} and γ) has never been examined in a dose-ranging setting for cisatracurium.

The objectives of the present study are a) to confirm the dose-proportionality of the pharmacokinetics of cisatracurium and its major metabolites after iv bolus doses of 0.075, 0.15, and 0.3 mg·kg⁻¹ (equivalent to 1.5, 3, and 6 x ED_{95}) and b) to compare the PK-PD parameters at these three different dose levels.

METHODS AND MATERIALS

Patients

This study protocol was approved by the Ethics Committee of the University of British Columbia. Written informed consent from each patient was obtained prior to entry in the study. Forty-eight ASA Class I or II adult patients between 18 and 65 years old scheduled for a low-risk surgical procedure participated in our study (Table 1). Patients had a normal hepatic and renal function and were free of clinically significant psychiatric, neurologic, neuromuscular, or cardiovascular diseases. Female patients were non-pregnant and non-lactating as confirmed by a negative pregnancy test within 48 hours prior to surgery and were practising a method of contraception for at least 3 months prior to study, if necessary.

Patients were randomized in a double-blind manner into three dosing groups to receive a bolus dose of cisatracurium at $0.075 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, $0.15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ or $0.30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. These doses approximated 1.5, 3.0, and 6.0 times the ED_{95} reported in adults under barbiturate, N_2O_2 /opioid anesthesia^{13,14}. Randomization was performed using sealed envelopes containing the dose attributed for each patient. Envelopes were opened and the drug dose was drawn by an independent individual keeping the investigators blinded.

Table 1: Patients demographics and pharmacodynamic response

Dose	0.075 mg·kg ⁻¹	0.150 mg·kg ⁻¹	0.300 mg·kg ⁻¹	p value
<u>Demographics</u>				
Gender M/F	13/2	15/1	16/1	0.699
Age (yr)	53 ± 14	58 ± 5	53 ± 14	0.941
Weight (kg)	80 ± 15	79 ± 14	84 ± 17	0.614
ASA Physical status I/II	9/6	1/15	2/15	0.0008
<u>Pharmacodynamic Parameters</u>				
N	14	15	15	
Onset (min)	4.8 ± 2.3	2.4 ± 0.6	1.8 ± 0.5	< 0.0001
Max Block (%)	99.2 ± 2.4	99.3 ± 2.6	100.0 ± 0.0	0.133
Recovery times (min):				
25% block	35.3 ± 5.8	58.9 ± 10.4	81.5 ± 15.4	< 0.0001
50% block	40.4 ± 6.3	64.9 ± 12.0	88.6 ± 17.1	< 0.0001
75% block	48.0 ± 7.0	71.5 ± 14.2	95.6 ± 16.4	< 0.0001

Data presented as mean ± SD; Onset: time to maximum neuromuscular block; Max Block:

Magnitude of maximum neuromuscular block.

Anesthesia

Patients were pre-medicated with oral diazepam (5-10 mg) one hour prior to surgery. A peripheral intravenous (i.v.) catheter was inserted, upon arrival in the operating room, for administration of balanced salt solution (10 ml/kg) to compensate for the fasting deficit and for subsequent i.v. anesthetic agents. Monitoring included EKG, invasive blood pressure, pulse oximetry and end tidal respiratory gases. While patients were breathing 100% O₂ through a mask for 5 min, anesthesia was induced with a loading dose of 1.5-2.5 mg·kg⁻¹ propofol and 1-2 µg·kg⁻¹ fentanyl. An arterial catheter with a sampling port close to the puncture site (dead space of 0.2 ml) was inserted in the same forearm as the i.v. catheter. Positive pressure ventilation was provided with 100% O₂ during calibration of the neuromuscular force transducer. Three minutes following loss of eyelash reflex, the randomized dose of 0.075, 0.15 or 0.3 mg·kg⁻¹ cisatracurium was blindly administered as a bolus dose given over 5 seconds through the i.v. line. Tracheal intubation was performed 60-120 sec later. Anesthesia was maintained with continuous infusions or boluses of propofol (50-250 µg·kg⁻¹·min⁻¹) and fentanyl (0.02-0.05 µg·kg⁻¹·min⁻¹) titrated to maintain an adequate level of anesthesia while patients received mechanical ventilation of a 70:30 mixture of N₂O: O₂.

For calibration purposes, baseline measurements of twitches were recorded for 2 minutes following induction. If additional neuromuscular block was deemed necessary, maintenance doses of vecuronium were administered after T₁ had recovered to at least 25% of baseline. Conversely, edrophonium or neostigmine and atropine were administered for reversal of the neuromuscular block.

Neuromuscular monitoring

Neuromuscular monitoring was performed using a mechanomyograph (Myograph 2000, Biometer International, Odense, Denmark) or a Grass FT10 force transducer (Grass Instruments, Quincy, Mass.) to record the mechanomyographic (MMG) isometric twitch response of the adductor pollicis, with a pre-load of 200-300g, to train-of-four (TOF) supramaximal stimulation of the ulnar nerve at 10 sec intervals. The MMG apparatus was connected to the patient before induction of anesthesia and the calibration sequence was completed after loss of consciousness according to criteria for Good Clinical Research Practice ¹⁵. Single stimuli at 1 Hz were administered for three minutes for stabilization before switching to TOF stimulation (2 Hz every 10 sec) prior to cisatracurium administration. The arm used for neuromuscular monitoring was kept warm (peripheral skin temperature ≥ 32 °C and esophageal temperature ≥ 35 °C).

The first twitch (T_1) and the ratio of the fourth to the first twitch (T_4/T_1) were recorded. Onset time was defined as the time to reach maximum block. Assessments of recovery (times to T_1 25%, 75%, 90%, 95% and $TOF_{0.7}$) were made using the final MMG baseline as a reference to calculate neuromuscular recovery.

Blood sampling

Arterial blood samples (5 ml) were collected in chilled 7-ml heparinized vacutainer tubes before and at 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 480 min after cisatracurium administration. The blood was immediately transferred into chilled microcentrifuge tubes for a 45 s centrifugation. Within 2 min 10 s of the sample collection, the

plasma was transferred in pre-cooled polypropylene tubes containing 25 μl of sulfuric acid 2M for each ml of plasma. The plasma samples were then stored at -70°C until analysis.

HPLC analysis

Plasma concentrations of cisatracurium, laudanosine and the monoquaternary alcohol metabolite were determined using high-performance liquid chromatography on a SCX column coupled with a fluorescent detector set at 280 nm (excitation) and 320 nm (emission) after extraction on a phenyl solid-phase cartridge. The method published by Bryant *et al.*¹⁶, for urine samples, was slightly modified and fully validated in our laboratory. The assay proved to be sensitive and linear over the range of 5 to 2500 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ for cisatracurium, and 2 to 1000 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ for the metabolites. The coefficients of variation for within and between run precision were less than 8%. The accuracy was $99 \pm 9\%$ for cisatracurium, $101 \pm 2\%$ for laudanosine and $100\% \pm 1\%$ for the monoquaternary alcohol. The monoquaternary acid and tetrahydropapaverine metabolites did not interfere with their analysis.

Pharmacokinetic analysis

According to the Akaike's information criterion, the pharmacokinetics of a bolus dose of cisatracurium was best described by a two-compartment model¹⁷. Each patient's plasma concentration-time profile was analyzed using two approaches: when assuming central elimination only¹⁸ and when assuming elimination from both the central (k_{10}) and peripheral (k_{20}) compartments as previously described by Nakashima *et al.*¹⁹. A weighting function $1/(\text{predicted } y)^2$ was applied. Point estimates and parameters were optimized for each patient using a standard

minimisation method (Gauss-Newton, Levenberg and Hartley). WinNonlin 1.1 software (Scientific Consulting Inc.) was used for PK analysis.

Since Hofmann elimination is the major metabolic pathway for cisatracurium⁵, the mean in vitro degradation rate in human plasma published by Welch *et al.*¹² was substituted for the elimination rate constant from the peripheral compartment ($k_{20} = 0.0237 \text{ min}^{-1}$). Exit-site independent PK parameters (A, α, B, β) were determined using standard formula. The following parameters were calculated as : $Cl_t = V_1 \cdot (k_{10} + (k_{12} \cdot k_{20}) / (k_{20} + k_{21}))$; $V_{SS} = V_1 \cdot (1 + (k_{12} / (k_{12} + k_{20})))$ and as previously described by Fisher *et al.*²⁰, $Cl_{org} = V_1 \cdot k_{org} = V_1 \cdot (k_{10} - k_{20})$. Exit-site dependent PK parameters (k_{10}, k_{12}, k_{21}) were also generated.

Non-compartmental pharmacokinetic analysis was carried out for laudanosine and the monoquaternary alcohol metabolite. The area under the curve ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$), the maximum plasma concentration (C_{max}), and the elimination rate constant (k_{el}) were calculated using standard formulae¹⁸.

Pharmacokinetic-Pharmacodynamic analysis

Parametric approach. Using the pharmacokinetic parameters previously derived for cisatracurium, a simultaneous PK-PD link model²¹ with a sigmoid E_{max} model was used to derive the effect compartment equilibration rate constant (k_{e0}), the effect compartment concentration at 50% block (EC_{50}) and the slope factor (γ). The time to peak concentration in the effect compartment ($t_{EC_{max}}$) was derived. A weighting function of 1 was applied. WinNonlin software

was used for all PK-PD analyses. Goodness of fit was assessed by the Akaike information criterion (AIC).

Non parametric approach. A second analysis was performed to verify if a bias was introduced by the input function of the parametric PK model (monotonic decay in the first minute). With this approach, time zero concentration was fixed to zero and no interpolation of plasma concentrations was made between 0 and 1 min. For the first minute and thereafter, PK parameters derived with the 2 compartment model were used to simulate the plasma concentrations at times corresponding to PD measurements. PK-PD parameters were then derived according to the method of Unadkat et al²² with the input of time, its corresponding plasma concentration and percentage of neuromuscular block. The time to peak concentration in the effect compartment (t_{ECmax}) was compiled and goodness of fit assessed by the Akaike information criterion (AIC).

Statistical analysis

Data are presented as mean values \pm SD. Between groups comparisons of demographic parameters were made using the χ^2 analysis and Kruskal-Wallis One-Way ANOVA on ranks, when appropriate. Between groups comparisons of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters were made with One-Way ANOVA or Kruskal-Wallis when normality or homoscedasticity tests failed. The Student-Newman-Keuls test (parametric) or the Dunn's test (non-parametric) were used for multiple comparisons between groups. The paired t-test was used to compare, for each patient, the pharmacokinetic parameters obtained with both models. The threshold for statistical significance (α) was set to 0,05.

RESULTS

Forty-eight patients aged between 19 and 65 years were enrolled in the study protocol between March 1995 and May 1996. Demographic data for the three groups are presented in Table 1. Groups were similar for gender, age and weight. Male patients undergoing radical prostatectomy were in a large majority (9:8:10). In 32 out of 35 patients who required rescue doses of a neuromuscular blocker, vecuronium was administered after 90% recovery was achieved. Vecuronium was given after 75% and 40% recovery in 2 and 1 patients respectively. Among the 13 patients who received only cisatracurium, seven had their block reversed at 70 to 160 min (ie after more than 95 % recovery) with either neostigmine or edrophonium; five of these patients were in the 0.300 mg·kg⁻¹ dose group.

Pharmacodynamics

Pharmacodynamic data are presented in Table 1. The average maximum neuromuscular block was 99% or 100% percent in each group. There was a two-fold decrease in the onset time between the 0.075 and 0.150 mg·kg⁻¹ dose ($p < 0.05$) but the difference was not significantly different between the 0.150 and 0.300 mg·kg⁻¹ dose ($p > 0.05$). Times to recovery to 25%, 50%, and 75% block increased by about 24 minutes when the dose was doubled. Problems with neuromuscular monitoring occurred in four patients (one in groups I and II, and two in group III). These patients were therefore excluded from the pharmacodynamic and PK-PD analysis.

Pharmacokinetics of cisatracurium

Cisatracurium plasma levels were quantifiable up to 180 min in 21 patients, and 120 min in 26 patients. In one patient who received the lowest dose, cisatracurium could only be detected up to 90 min. For the three dose-groups, the mean dose-normalized plasma concentration-time curves were superimposed, as shown on Figure 1. Exit-site independent parameters are presented in Table 2.

Cisatracurium pharmacokinetics proved to be linear since no significant differences were observed between the Cl_T for each dose level. Similarly, in absence of any significant dose effect, exit-site dependent parameters derived from the traditional ($k_{20} = 0$) and the non-traditional ($k_{20} = 0.0237$) models were compared using pooled data from the three dose levels (Table 3). The apparent volume of distribution at steady state (V_{ss}) was underestimated by an average of 25% when central elimination only was assumed. In four patients (1 in the $0.15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and 3 in the $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ groups), the value derived for k_{10} using the non-traditional model was smaller than k_{20} . K_{org} was therefore given the value of "0" for the calculation of Cl_{org} . The contribution of organ clearance ($100 \times Cl_{org}/C_{tot}$), accounted for $21.1 \pm 8.4\%$ ($0.075 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), $21.7 \pm 15.6\%$ ($0.15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) and $15.6 \pm 11.3\%$ ($0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) of the total body clearance when assuming elimination from both the central and peripheral compartments.

Figure 1: Mean dose-normalized cisatracurium plasma concentration versus time curves for healthy adults after a single intravenous dose of 0,075 mg·kg⁻¹ (n = 15) (black circles), 0,150 mg·kg⁻¹ (n = 16) (white circles), and 0,300 mg·kg⁻¹ (n = 17) (triangles).

Figure 1

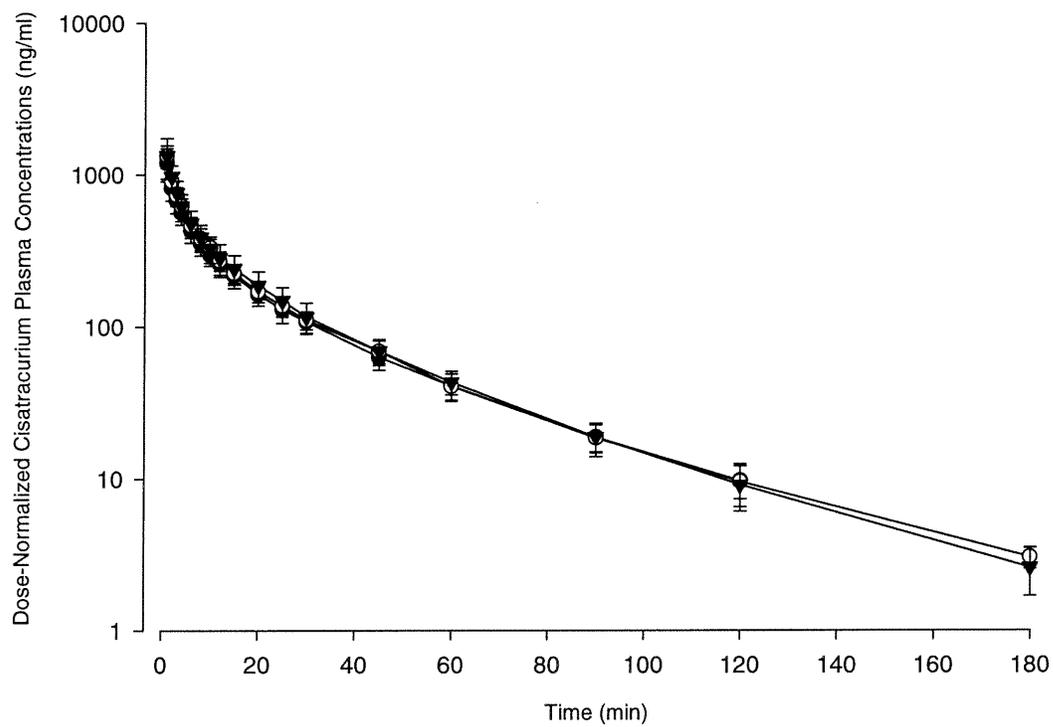


Table 2: Two-compartment model with elimination from both central and peripheral compartments: exit-site independent parameters of cisatracurium

	0.075 mg·kg⁻¹ (n=15)	0.150 mg·kg⁻¹ (n=16)	0.300 mg·kg⁻¹ (n=17)	p value
A (ng·ml ⁻¹)	1004 ± 281	2171 ± 381	4504 ± 1806	
B (ng·ml ⁻¹)	251 ± 40	509 ± 74	969 ± 179	
α (min ⁻¹)	0.234 ± 0.060	0.222 ± 0.040	0.208 ± 0.071	0.468
β (min ⁻¹)	0.0282 ± 0.0023	0.0281 ± 0.0032	0.0267 ± 0.0032	0.254
V ₁	63.2 ± 17.0	54.8 ± 11.5	60.3 ± 11.1	0.212
AUC/D (min·kg·ml ⁻¹)	0.1326 ± 0.0209	0.1409 ± 0.0179	0.1453 ± 0.0269	0.284
Cl _T (ml·min ⁻¹ ·kg ⁻¹)	5.77 ± 0.96 (4.61 – 7.84)	5.24 ± 1.05 (2.45 – 7.15)	5.27 ± 1.08 (3.96 – 8.28)	0.281

Data presented as mean ± SD (range); A: plasma concentration at t₀ corresponding to the extrapolation from the distribution curve; B: plasma concentration at t₀ corresponding to the extrapolation from the elimination curve; α: initial distribution rate constant; β: terminal elimination rate constant; V₁: Volume of distribution in the central compartment; AUC/D: Dose-normalized area under the curve; Cl_T: total clearance.

Table 3: Comparison of exit-site dependent pharmacokinetic parameters when assuming or not peripheral elimination for cisatracurium.

	n	V_{ss}[§] (ml·kg⁻¹)	k₁₀[§] (min⁻¹)	k₁₂[§] (min⁻¹)	k₂₁[§] (min⁻¹)	Cl_{org}[§] (ml·min⁻¹·kg⁻¹)
Pharmacokinetics parameters						
Central elimination only						
0.075 mg·kg⁻¹	15	83 ± 15	0.0945 ± 0.0190	0.0977 ± 0.0349	0.0695 ± 0.0101	2.40 ± 0.41 (1.85 – 3.06)
0.150 mg·kg⁻¹	16	75 ± 11	0.0953 ± 0.0125	0.0891 ± 0.0234	0.0655 ± 0.0114	2.27 ± 0.35 (1.79 – 3.08)
0.300 mg·kg⁻¹	17	76 ± 16	0.0923 ± 0.0269	0.0790 ± 0.0419	0.0575 ± 0.0154	2.17 ± 0.50 (1.48 – 3.46)
Central & peripheral elimination						
0.075 mg·kg⁻¹	15	108 ± 19	0.0448 ± 0.0114	0.1478 ± 0.0436	0.0458 ± 0.0101	0.69 ± 0.33 (0.23 – 1.32)
0.150 mg·kg⁻¹	15	98 ± 17	0.0436 ± 0.0142	0.1411 ± 0.0265	0.0417 ± 0.0113	0.63 ± 0.44 (0.00 – 1.40)
0.300 mg·kg⁻¹	14	107 ± 22	0.0368 ± 0.0159	0.1387 ± 0.0591	0.0357 ± 0.0132	0.49 ± 0.38 (0.00 – 1.37)

Data presented mean ± SD (range); § p < 0.0001 (pooled data) between the two models (paired t-test).

Metabolites

Figures 2a and 2b present the individual concentration vs. time curves for laudanosine and the monoquaternary alcohol at each dose level. Laudanosine could be detected in plasma samples up to 480 min after the administration of cisatracurium in 38 patients, and up to 240 min in 9 patients. In one patient receiving the lowest dose, laudanosine could be detected up to 180 min only. Pharmacokinetic parameters for the metabolites are presented in Table 4. Laudanosine plasma concentrations plateaued in three patients who received the $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ dose; these patients were therefore excluded from the pharmacokinetics analysis. For both laudanosine and the monoquaternary alcohol, the elimination rate constant did not change with dose and the mean overall half-life was $312 \pm 109 \text{ min}$ and $46.2 \pm 16.4 \text{ min}$, respectively. Peak plasma concentrations (C_{max}) and AUC increased proportionally with the dose for both metabolites.

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling

Results of the analysis at each dose level are presented in Table 5. Because of insufficient twitch measurements, four patients were excluded from the PK-PD analysis.

Using the parametric approach, the mean plasma effect compartment equilibration half-lives ($T_{1/2k_{e0}}$) for the three ascending doses were 10.3, 12.2 and 14.5 min, respectively. When pairwise comparisons were made for k_{e0} values, only the difference between the two higher doses was not statistically significant. The mean dose-normalized cisatracurium effect compartment concentrations are represented in Figure 3 and the mean values of t_{ECmax} derived at each dose level in Table 5. There was a dose-dependent increase in the EC_{50} value. The hysteresis curves obtained when the effect is plotted against the plasma concentration of cisatracurium in a

representative patient of each dose group is represented graphically on Figure 4a. The dose-dependent shift to the right of the sigmoid E_{\max} curves derived with the parametric PK-PD analysis is illustrated in Figure 4b.

Using the non-parametric approach, the mean plasma effect compartment equilibration half-lives ($T_{1/2k_{eo}}$) for the three ascending doses were 8.0, 8.5 and 9.9 min, respectively. Therefore, no statistically significant dose-dependent effect was observed for k_{eo} values with the non-parametric analysis, but the power of the test was 0.655. In contrast, the EC_{50} and $t_{EC_{\max}}$ values for the highest dose were significantly higher than their corresponding value at the two lower doses.

Comparison of PK-PD parameter estimates obtained with the parametric and non parametric approaches indicate that significantly faster k_{eo} were observed at each dose level with the parametric approach. For the two higher doses, the EC_{50} values and $t_{EC_{\max}}$ derived with the non parametric analysis were significantly lower than those obtained with the parametric analysis. However, goodness of fit (as measured by the AIC value) of the predicted effect was significantly better with the parametric approach.

Figure 2: Individual laudanosine (A) and monoquaternary alcohol (B) plasma concentration versus time curves for 48 healthy patients who received cisatracurium at 0,075 mg·kg⁻¹ (solid lines), at 0,150 mg·kg⁻¹ (dotted lines), and at 0,300 mg·kg⁻¹ (broken lines).

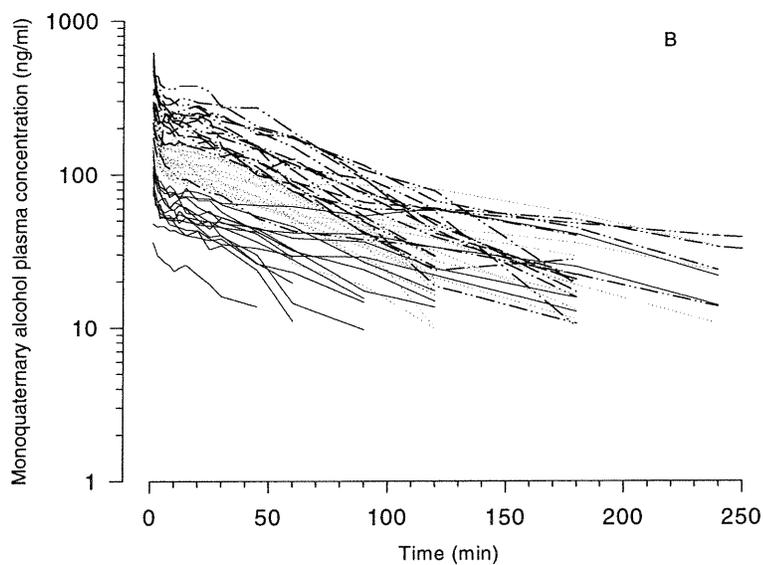
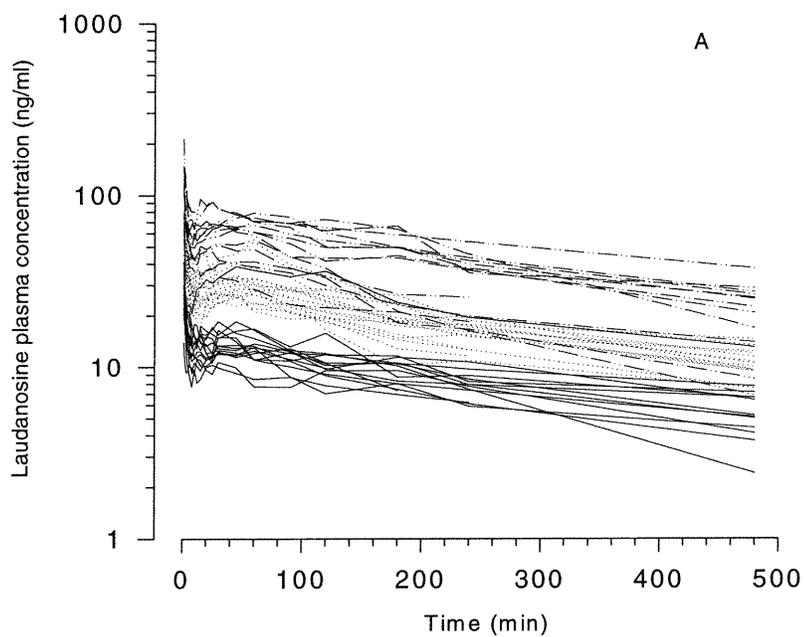


Table 4 : Non-compartmental pharmacokinetic parameters for laudanosine and the monoquaternary alcohol metabolite

Dose	0.075 mg·kg ⁻¹	0.150 mg·kg ⁻¹	0.300 mg·kg ⁻¹	p value
Laudanosine	n = 15	n = 16	n = 14	
AUC _{0→t_{end}} /D (min·kg·ml ⁻¹)	0.0448 ± 0.0215	0.0452 ± 0.0133	0.0480 ± 0.0212	0.367
Kel (min ⁻¹)	0.0029 ± 0.0021	0.0024 ± 0.0007	0.0026 ± 0.0010	0.742
C _{max} (ng·ml ⁻¹)	29 ± 8	30 ± 8	30 ± 10	0.936
Monoquaternary alcohol	n = 15	n = 16	n = 17	
AUC _{0→∞} /D (min·kg·ml ⁻¹)	0.0475 ± 0.0162	0.0527 ± 0.0125	0.0473 ± 0.0155	0.495
Kel (min ⁻¹)	0.0170 ± 0.0035	0.0156 ± 0.0040	0.0159 ± 0.0036	0.561
C _{max} (ng·ml ⁻¹)	98 ± 30	202 ± 42	386 ± 125	< 0.0001

Data presented as mean ± SD; AUC_{0→t_{end}}/D: Dose-normalized area under the curve to the last quantifiable point; AUC_{0→∞}/D: : Dose-normalized area under the curve to the infinite.

Table 5 : Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis when assuming central and peripheral elimination for cisatracurium

Dose	0.075 mg·kg ⁻¹ (n=14)	0.150 mg·kg ⁻¹ (n=15)	0.300 mg·kg ⁻¹ (n=15)	p value
<u>Parametric approach</u>				
k _{eo} (min ⁻¹)	0.0675 ± 0.0160	0.0568 ± 0.0142	0.0478 ± 0.0090	< 0.001*
t _{ECmax} (min)	10.9 ± 1.3	11.8 ± 1.7	14.6 ± 1.8	< 0.001 [#]
EC _{max} (ng/ml)	272 ± 33	260 ± 44	232 ± 42	0.034 ⁺
EC ₅₀ (ng/ml)	136 ± 17	157 ± 35	209 ± 27	< 0.001 [#]
γ	7.66 ± 1.51	6.70 ± 1.12	7.26 ± 1.3	0.189
AIC	208 ± 34	162 ± 35	138 ± 24	< 0.001*
<u>Non-parametric approach</u>				
k _{eo} (min ⁻¹)	0.0872 ± 0.0244	0.0812 ± 0.0241	0.0702 ± 0.0161	0.211
t _{ECmax} (min)	10.5 ± 1.4	10.4 ± 1.6	12.0 ± 1.7	0.014 [#]
EC _{max} (ng/ml)	292 ± 39	302 ± 36	281 ± 59	0.486
EC ₅₀ (ng/ml)	126 ± 21	131 ± 30	158 ± 27	< 0.004 [#]
γ	5.10 ± 1.30	4.98 ± 1.24	5.39 ± 0.94	0.342
AIC	274 ± 41	228 ± 43	208 ± 49	< 0.001*

Data presented as mean ± SD; EC_{max}: dose-normalized maximum concentration in effect compartment; t_{ECmax}: time required to reach EC_{max}; EC₅₀: effect compartment concentration at 50% block; K_{eo}: effect compartment equilibration rate constant; γ: slope factor; AIC: Aikike's information criterion. * p < 0.05 between 0.075 and 0.300 and between 0.075 and 0.150 mg·kg⁻¹; [#] p < 0.05 between 0.075 and 0.300 mg·kg⁻¹ and between 0.150 and 0.300 mg·kg⁻¹; ⁺ p < 0.05 between 0.075 and 0.300 mg·kg⁻¹ after multiple pairwise comparisons.

Figure 3: Mean dose-normalized cisatracurium effect-compartment concentration versus time curves for healthy adults after a single intravenous dose of 0,075 mg·kg⁻¹ (n = 14) (black circles), 0,150 mg·kg⁻¹ (n = 15) (white circles), and 0,300 mg·kg⁻¹ (n = 15) (triangles).

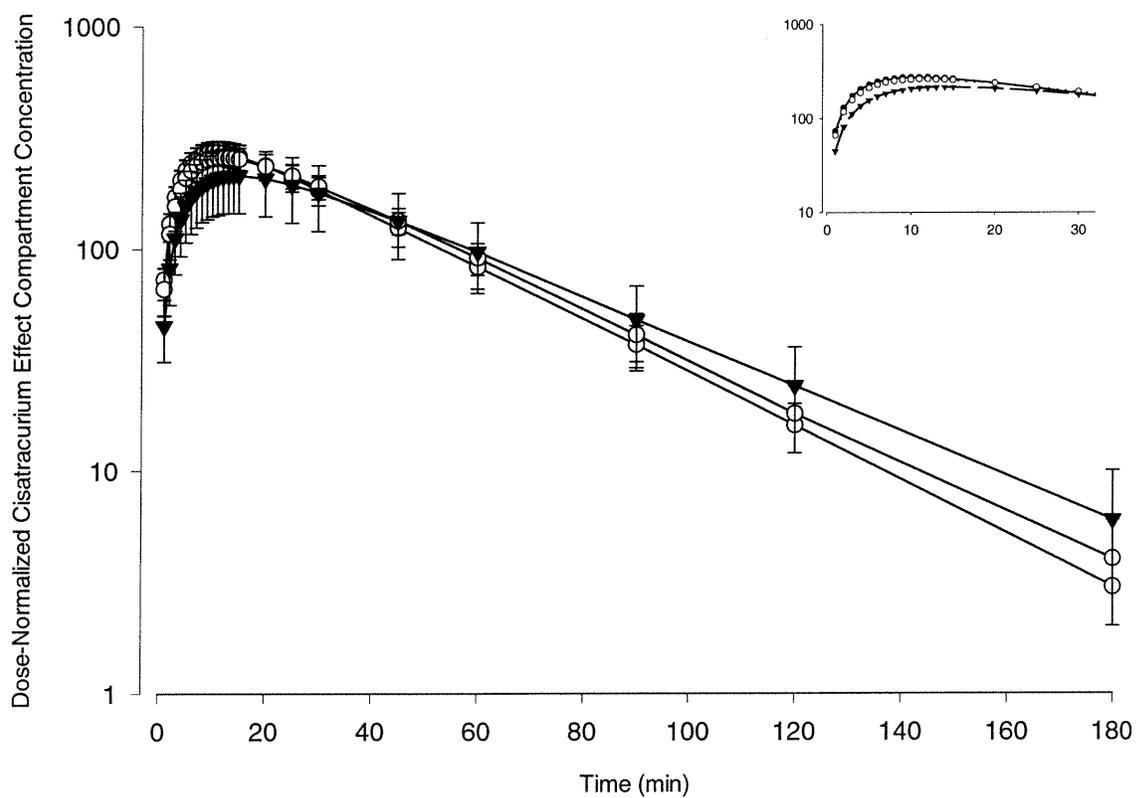
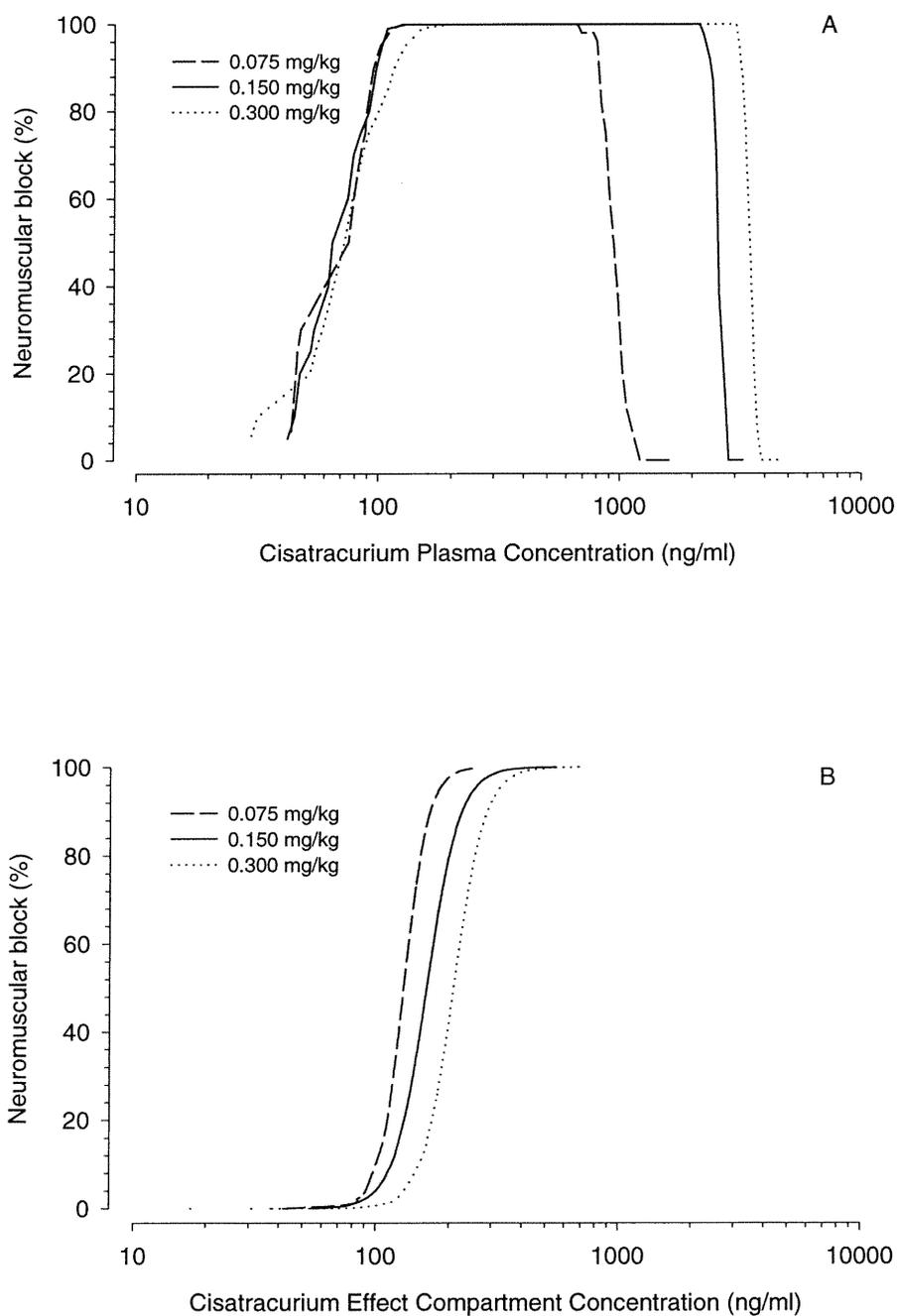


Figure 4: Individual hysteresis curves for three patients from the three different dosing groups. Plasma concentrations were simulated for each neuromuscular block measure (A). The resulting individual sigmoid Emax curves using the derived effect compartment concentrations after the parametric link with the pharmacodynamic model for the same three patients are shown (B).



DISCUSSION

To our knowledge, this is the first time PK-PD modeling of cisatracurium has been carried out systematically in a traditional rich data study using three dose levels. This study confirms the linearity of the pharmacokinetics of cisatracurium and of its principal metabolites, laudanosine and the monoquaternary alcohol, when cisatracurium is given at doses ranging from 0.075 to 0.300 mg·kg⁻¹. However, our analyses reveal dose-related changes in cisatracurium PK-PD parameters that vary in intensity with the modeling approach.

The linearity of cisatracurium pharmacokinetics has been previously established by Lien et al.⁴ after I.V. bolus doses of 0.1 and 0.2 mg·kg⁻¹ using a traditional rich data and by Schmith et al.⁹ for doses varying from 0.1 to 0.4 mg·kg⁻¹ using a population approach. The overall total body clearance reported herein is in agreement with that obtained by most other groups^{4,6,7,9,10}. Since Hofmann elimination is thought to be the major metabolic pathway for cisatracurium¹², such a consistent pattern is compatible with the pH and temperature dependent characteristics of this route.

As mentioned earlier, cisatracurium in vitro rate of degradation was substituted for k_{20} in the model assuming both central and peripheral elimination and gave an overall contribution of organ clearance of 23%. Kisor et al.⁵, in a retrospective analysis of three pharmacokinetic studies on cisatracurium, found similar values of which 16 % could be accounted for by renal clearance. This small contribution may explain why the disposition of cisatracurium is not altered in patients with liver³ or renal¹ diseases.

Assuming both central and peripheral elimination for cisatracurium pharmacokinetic modeling is now widely accepted^{4,5,7-11}. Ideally, *kin vitro* values should be determined for each patient instead of using a predetermined value. As this was not planned in our study design, we used the *kin vitro* values published by Welch et al.¹² for cisatracurium in the plasma of nine subjects (mean: 0.0237; range: 0.0209 to 0.0284 min⁻¹). In our study, an estimate of organ clearance could not be calculated in four patients: in two of them, k_{10} was much slower (0.0130 and 0.0002 min⁻¹) than these reported rates. These obvious limitations when using a predetermined *Kin vitro* value have been reviewed in detail elsewhere²³. However, we believe that accounting for peripheral elimination is appropriate for cisatracurium because its elimination relies mostly on Hoffman elimination. Therefore, the rate of elimination of cisatracurium from the central or peripheral compartment is probably very similar. When peripheral elimination is ignored, the apparent steady-state volume of distribution, an exit-site dependent parameter, is underestimated^{4,7}. It follows that organ clearance determined with the central elimination model would be clearly overestimated.

In our study, there was a dose proportional increase in $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ and C_{max} for laudanosine and the alcohol metabolite over the dose range studied. Although laudanosine mean elimination half-life was similar for the three dose studied, a large inter-patient variability was observed and was attributed to the fact that the sampling time did not cover more than two half-lives. These findings are in agreement with those published by Lien et al.⁴

In agreement with previous pharmacodynamic studies^{13,14,24}, the duration of the effect was proportional to the dose for cisatracurium after administration of single bolus doses. Recovery

times increased by 23 – 24 min each time the dose was doubled which is consistent with the estimates of the elimination half-life made in previous pharmacodynamic studies^{13,14,22}. In our study, the clinical duration (time to 25% twitch recovery) at the 0.15 mg·kg⁻¹ dose (59 min) is comparable to the 55 min reported by Bluestein et al.²² at the same dose and under similar anesthetic conditions. Although a twofold decrease in onset time was observed between the two lower doses, the decrease in onset time was considerably less between the two higher doses, suggesting the establishment of a plateau. This could be explained either by the saturation of the muscle end-plate receptors or by reduced diffusion to the synaptic cleft due to steric hindrance (buffering hypothesis) as demonstrated by other groups for several myorelaxants^{25,26,27}.

In most PK-PD studies for cisatracurium, isoflurane was used as the anesthetic agent^{3,8}. Under these conditions, administration of a 0.1 mg·kg⁻¹ bolus dose of cisatracurium (2 x ED₉₅) resulted in mean EC₅₀ values of 98 ng·ml⁻¹ using a traditional rich data³ or population approach⁸. This lower EC₅₀ value is in agreement with the known potentiating effect of isoflurane. When propofol was used as the anesthetic agent⁷, the mean EC₅₀ and k_{eo} values derived after a 5 min infusion of a 0.1 mg·kg⁻¹ dose of cisatracurium in 15 patients were respectively 153 ng·ml⁻¹ and 0.054 min⁻¹. These latter values are quite comparable to those reported herein.

Using a population approach and a parametric PK/PD model, Schmith et al.¹⁰ obtained mean k_{eo} and EC₅₀ values of 0.0575 min⁻¹ and 141 ng·ml⁻¹, respectively, after doses of cisatracurium varying from 0.015 to 0.8 mg·kg⁻¹. These findings are in full agreement with the overall mean obtained after pooling data from our 3 dose groups for k_{eo} (0.0574 min⁻¹) and EC₅₀ (167 ng·ml⁻¹) using the parametric PK/PD model. However, when each dose group is dealt with separately, a

dose-related change in cisatracurium EC_{50} and k_{e0} values becomes obvious. As the dose was not considered as a covariant in Schmith et al's population study¹⁰, the possibility of a dose-related change in the PK-PD parameters cannot be excluded.

Explanations for the dose-dependency of the EC_{50} derived with the parametric approach were therefore sought. It was first verified that experimental error was not responsible for the increase in EC_{50} . As the intra-individual variability in the estimation of the EC_{50} was always less than 5%, the dose-dependent effect could not be attributed to a systematic bias. In a sequential PK-PD analysis, pharmacokinetic parameters (α , β , k_{21} , V_1) derived in the first step are held constant when deriving the effect compartment concentration–time profile. As cisatracurium pharmacokinetics proved to be linear, the dose-related changes observed in the pharmacodynamic parameters cannot be of pharmacokinetic origin.

In order to further elucidate the nature of the dose-dependency, the kinetics of cisatracurium concentrations in the effect compartment were simulated. A 15 % decrease in the dose-normalized EC_{max} and a 30 % increase in t_{ECmax} were observed at the highest dose. Our modeling approach was questioned because, in a full parametric model, the link (k_{e0}) and pharmacodynamic (EC_{50} and γ) parameters are optimized simultaneously. Preliminary analyses were previously carried out for the first eight patients in the $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ dose group using a semi-parametric PK-PD model (Bergeron et al, *Anesthesiology* 85: A324, 1996). With this approach, the compartmental pharmacokinetic model and non parametric link model²² are run sequentially and their estimates fixed when optimizing the pharmacodynamic parameters. For these patients, the PK-PD parameters were identical to those obtained herein with the full parametric analysis.

Therefore, the simultaneous estimation of k_{e0} and EC_{50} is probably not responsible for the increase in EC_{50} .

Another possible explanation for the dose-related effect in EC_{50} was an artefact of the input function. A bolus input was used in our compartmental analysis. This implies that plasma concentrations before the first sampling time are backextrapolated, yielding a maximum concentration at time zero (instantaneous input). In doing so, the intravascular mixing phase is not adequately described. In our experience, peak arterial concentrations of muscle relaxants are generally obtained within 35 to 45 sec and reach values several folds higher than those observed 1 min after injection^{28,29,30}. Our experimental design did not include extensive sampling during the intravascular mixing phase (ie samples drawn at 10sec intervals for the first 2 min) but limited sampling (ie 1 and 2 min post-injection). This decision was based on results obtained in a previous study²⁸ where the influence of blood sampling schedule on PK-PD parameter estimation was evaluated after the administration of a $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV bolus dose of vecuronium in anesthetized patients. Indeed, the EC_{50} values derived with the parametric analysis (with limited sampling) were not different from those obtained with the non-parametric analysis (with extensive sampling). However, the EC_{50} values derived with the parametric approach were 14 % higher than those derived with the non parametric analysis when only limited data sets were available (as herein).

In order to assess the influence of the input function, a non-parametric analysis was performed on the 3 dose groups. This type of analysis requires that effect and concentration data be provided at each time point. The first detectable block was observed at approximately 0.43 min when the

highest dose of cisatracurium was given but there was no blood sample drawn at that time. Moreover, the degree of block was quite significant in some patients when the first sample was drawn 1 min after the bolus. In order to evaluate the potential bias introduced by the lack of samples during that critical period and to test the hypothesis that the effect would be more pronounced as the dose increased, an additional non parametric analysis was carried out. For all patients showing more than 20% block at 1 min, plasma concentrations were simulated for the first minute at times corresponding to effect data using the function interpolate of the Sigma Plot v.5 software. Inclusion of these interpolated concentrations in the PK-PD analysis proved to have no significant effect on cisatracurium EC_{50} or k_{e0} values. Therefore, only the results obtained with the raw data are reported herein.

One might argue that such comparisons between the two non compartmental approaches are not fair because cisatracurium concentrations were not actually measured during the intravascular mixing phase. In the vecuronium study²⁸, the EC_{50} values derived when the intravascular mixing phase was properly characterized proved to be 18 % higher than those obtained with limited sampling data sets. If a similar trend was observed herein for cisatracurium, the net result would be an increase in the EC_{50} . This would in turn reduce the gap between the EC_{50} values obtained with the parametric and non-parametric analyses. However, this may not hold at the highest dose where significant effect is observed during the first minute.

The results obtained with the non-parametric analysis are not easy to interpret. The dose-dependent trend is completely abolished for EC_{max} but not for EC_{50} and $t_{EC_{max}}$. According to our results, the input function would explain only 50% of the dose-dependent changes observed with

the parametric model. However, the bias introduced by the input function increased as the dose increased. At the lowest dose, EC_{50} and $t_{EC_{max}}$ values derived with the non-parametric analysis were not different from those obtained with the parametric analysis. However, a difference of 30% ($p < 0.001$) and 22 % ($p < 0.001$), respectively, was observed at the highest dose.

Dose-dependency of EC_{50} is thus confirmed for both modeling approaches but the trend is not as pronounced with the non-parametric analysis. Whether the effect has a mathematical or pharmacological origin is uncertain. If one compares the hysteresis curves obtained for a representative patient at each dose level (Figure 4a), a large span of plasma concentrations are observed for a given degree of block during onset of action (ascending limb) while the concentrations associated to a given effect do not vary greatly during recovery (descending limb). We believe that any mathematical approach which derives effect compartment concentrations by minimizing the differences in plasma concentrations associated to a given effect during onset and recovery is prone to yield higher values of EC_{50} at very high doses. However, one cannot exclude a pharmacodynamic contribution. Indeed, dose-nonlinearity in the PK-PD relationship of muscle relaxants has been reported by other investigators. Using a pharmacodynamic model, Bragg et al.³¹ observed that the steady-state infusion rate associated with a 50% neuromuscular block varied with different bolus doses of vecuronium. In a later PK-PD study in volunteers, Fisher et al.³² reported a 28% increase in the EC_{50} of vecuronium when the dose was doubled from 0.5 and 1 x ED_{90} , but without any significant changes in k_{e0} . Although many hypotheses were proposed to explain such dose-related differences, no definite explanation was provided. A pharmacological interpretation of the shift to the right of the concentration-effect relationship would be a

competitive auto-inhibition at very high doses which is compatible with either a saturation of the receptors or steric hindrance as discussed earlier.

In this study, a dose-related change in the PK-PD parameters of cisatracurium was detected at doses varying from a commonly used ($1.5 \times ED_{95}$) to a high pharmacological dose ($6 \times ED_{95}$). As PK-PD population analyses carried out during drug development often include data obtained from a wide array of doses, further studies are needed to determine if dose should or not be included as a covariate. In the meanwhile, it would be advisable that doses relevant to the anesthetic practice be used for the estimation of EC_{50} values.

REFERENCES

1. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, Hunter JM: Pharmacokinetics of 1'R-cis atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 75:431-435, 1995
2. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR, Hunter JM: Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of cis-atracurium (51W89) or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in an intensive therapy unit. *Br J Anaesth* 76:382-388, 1996
3. De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, Kerls S, Cook DR: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 76:624-628, 1996
4. Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, Abalos A, Kisor DF, Savarese JJ: Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 84:300-308, 1996
5. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Ornstein E, Cook DR: Importance of the Organ-Independent Elimination of Cisatracurium. *Anesth Analg* 83:1065-1071, 1996

6. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS, Ostapkovich ND, Diaz J, Wolf KB: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 84:520-526, 1996
7. Tran T-V, Fiset P, Varin F: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cisatracurium after a Short Infusion in Patients under Propofol Anesthesia. *Anesth Analg* 87:1158-1163, 1998
8. Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ, Wright PMC: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cisatracurium in Young and Elderly Adult Patients. *Anesthesiology* 84(5):1083-1091, 1996
9. Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH: Dose Proportionality of Cisatracurium. *Journal of Clinical Pharmacology* 37:625-629, 1997
10. Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH: Prospective Use of Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in the Development of Cisatracurium. *Pharm Res* 14(1):91-97, 1997
11. Smith CE, van Miert MM, Parker CJ, Hunter JM: A comparison of the infusion pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium, the 1R-cis 1'R-cis isomer of atracurium, with atracurium besylate in healthy patients. *Anaesth* 52:833-841, 1997

12. Welch RM, Brown A, Dahl R: The in vitro degradation of cistaracurium, the R, Cis-R1, Cis isomer of atracurium, in human and rat plasma. *Clin Pharmacol Ther* 58:132-142, 1995
13. Lepage J-Y, Malinovsky J-M, Malinge M, Lechevalier T, Dupuch C, Cozian A, Pinaud M, Souron R: Pharmacodynamic Dose-Response and Safety Study of Cisatracurium (51W89) in Adult Surgical Patients During N₂O-O₂-Opioid Anesthesia. *Anesth Analg* 83:823-829, 1996
14. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, Eppich L, Savarese JJ: The Clinical Neuromuscular Pharmacology of 51W89 in Patients Receiving Nitrous Oxide/Opioid/Barbiturate Anesthesia. *Anesthesiology* 82(5):1139-1145, 1995
15. Savarese JJ, Miller RD, Lien CA, Caldwell JF: Pharmacologie des myorelaxants et leurs antagonistes., *Anesthésie*. Edited by Miller RD. Paris, Flammarion (Médecine-Science), 1994, pp 417-487
16. Bryant BJ, James CD, Cook DR, Harrelson JC: High performance liquid chromatography assay for cisatracurium and its metabolites in human urine. *J Liq Chrom & Rel Technol* 20(13):2041-2051, 1997
17. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T: Application of Akaike's Information Criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J Pharmacokinetics Biopharm* 6 (2):165-174, 1978

18. Gibaldi M, Perrier D: Multicompartment Models, Drugs and the pharmaceutical sciences: Pharmacokinetics. Edited by Swarbrick J. New York, Marcel Dekker Inc., 1982, pp 45-111
19. Nakashima E, Benet LZ: General treatment of mean residence time, clearance, and volume parameters in linear mammillary models with elimination from any compartment. *J Pharmacokinetics Biopharm* 16(5):475-492, 1988
20. Fisher DM, Canfell PC, Pahey MR, et al: Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* 65:6-12, 1986
21. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 25:358-371, 1979
22. Unadkat JD, Bartha F, Sheiner LB: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetic and dynamic models. *Clin Pharmacol Ther* 40:86-93, 1986
23. Laurin J, Nekka F, Donati F, Varin F: Assuming peripheral elimination: Its impact on the estimation of pharmacokinetic parameters of muscle relaxants. *J Pharmacokin Biopharm* 27:491-512,1999.

24. Bluestein LS, Stinson JW, Lennon LN, et al: Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth* 43:925-931, 1996
25. Blackburn CI, Morgan M: Comparison of speed of action of fazanidium, pancuronium, tubocurarine and suxamethonium. *Br J Anaesth* 50:361-364, 1978.
26. Ramzan IM: Molecular weight of cation as a determinant of speed of onset of neuromuscular blockade [letter]. *Anesthesiology* 57:247-248, 1982
27. Glavinovic MI, Law Min JC, Kapural L, Donati F, Bevan DR: Speed of Action of Various Muscle Relaxants at the Neuromuscular Junction Binding vs. Buffering Hypothesis. *J Pharmacol Exp Ther* 265: 1181-1186, 1993.
28. Ducharme J, Varin F, Bevan D, Donati F: Importance of early blood sampling on vecuronium pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Pharmacokinet* 24: 507-518, 1993.
29. Ducharme J, Varin F, Donati F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a second dose of atracurium in anaesthetized patients. *Clin Drug Invest* 9: 98-110, 1995.
30. Lacroix M, Donati F, Varin F: Pharmacokinetics of mivacurium isomers and their metabolites in healthy volunteers after intravenous bolus administration. *Anesthesiology* 86: 322-330, 1997.

31. Bragg P, Fisher DM, Shi J, Donati F, Meistelman C, Lau M, Sheiner LB: Comparison of twitch depression of the adductor pollicis and the respiratory muscles. Pharmacodynamic modeling without plasma concentration. *Anesthesiology* 80:310-319, 1994.

32. Fisher DM, Szenohradzky J, Wright PMC, Lau M, Brown R, Sharma M: Pharmacodynamic Modeling of Vecuronium-induced Twitch Depression. *Anesthesiology* 86:558-566, 1997.

CHAPITRE 3:
DISCUSSION ET CONCLUSION GÉNÉRALES

1.0 DISCUSSION

Ce projet visait à évaluer l'effet de la dose administrée sur la pharmacodynamie, la pharmacocinétique et sur la relation pharmacocinétique-pharmacodynamie du cisatracurium. Il s'agit de la première étude caractérisant la relation concentration-effet d'un bloqueur neuromusculaire à trois doses en utilisant, pour chacun des sujets, les données des concentrations plasmatiques individuelles. Cette évaluation confirme la linéarité de la pharmacocinétique du cisatracurium mais également de ses principaux métabolites, la laudanosine et l'alcool monoquaternaire, à des doses de 0,075 à 0,300 mg·kg⁻¹. Ces résultats sont attendus considérant l'importance de l'élimination de Hofmann dans le métabolisme du cisatracurium. Les résultats obtenus pour l'analyse PK-PD démontrent toutefois un changement proportionnel à la dose des paramètres EC₅₀ et k_{eo} et ce à un degré d'intensité dépendant de la modélisation.

Tel qu'il a été observé par plusieurs investigateurs (Lepage *et al.*, 1996; Belmont *et al.*, 1995; Bluestein *et al.*, 1996; Schmautz *et al.*, 1996), l'index de récupération du cisatracurium était proportionnel à la dose administrée. Les temps de récupération ont augmenté de 23 à 24 min. chaque fois que la dose était doublée, ce qui est en accord avec la demi-vie pharmacologique déterminée pour le cisatracurium (Lepage *et al.*, 1996; Belmont *et al.*, 1995; Bluestein *et al.*, 1996). La durée clinique (temps requis pour atteindre une récupération de 25%) de 59 min., obtenue pour la dose de 0,15 mg·kg⁻¹ dans nos études est également comparable à la valeur de 55 min. rapportée par Bluestein *et al.* (1996), dans des conditions anesthésiques similaires. Une augmentation de la dose a eu pour effet d'augmenter proportionnellement la vitesse d'installation du cisatracurium, sauf pour la dose la plus élevée. Cet effet plateau pourrait être expliqué par une

saturation des récepteurs nicotiques à la jonction neuromusculaires ou par la diffusion limitée du médicament dans la fente synaptique due à un encombrement stérique. Cette hypothèse a déjà été confirmée par Blackburn *et al.* (1978), Ramzan (1982) et Glavinovic *et al.* (1993), pour plusieurs bloqueurs neuromusculaires.

Cette étude a permis de confirmer la linéarité de la pharmacocinétique du cisatracurium entre les doses de 0,075 et 0,300 mg·kg⁻¹. Lien *et al.* (1996), ont rapporté des résultats similaires après l'administration de bolus intraveineux de 0,1 et 0,2 mg·kg⁻¹ de même que Schmith *et al.* (1997), pour des doses variant de 0,1 à 0,4 mg·kg⁻¹ en utilisant une étude de population.

La clairance corporelle totale rapportée ici est également similaire aux valeurs rapportées par d'autres auteurs (Lien *et al.*, 1996; Ornstein *et al.*, 1995; Tran *et al.*, 1998; Schmith *et al.*, 1997; Schmith *et al.*, 1997b). De telles observations sont compatibles avec les caractéristiques pH et température dépendant de la dégradation de Hofmann, la voie métabolique principale du cisatracurium (Welch *et al.*, 1995).

En supposant, dans notre modèle, une vitesse d'élimination périphérique du cisatracurium équivalente à la vitesse prédéterminée *in vitro*, la contribution moyenne calculée de la clairance via les organes d'élimination était de 23%. Dans une analyse rétrospective de trois études pharmacocinétiques, Kisor *et al.*, (1996) sont arrivés à des valeurs similaires.

Pour quatre patients, la clairance liée aux organes n'a pu être estimée. Idéalement, la valeur de $k_{in\ vitro}$ aurait dû être déterminée pour chacun des patients plutôt que d'utiliser une valeur

historique moyenne pouvant surestimer ou sous-estimer la valeur réelle du patient. Welch *et al.* (1995), ont rapporté que les valeurs de $k_{in\ vitro}$ déterminées dans le plasma de neuf patients variaient entre 0,0209 et 0,0284 min^{-1} (moyenne de 0,0237 min^{-1}). Pour deux de nos patients, la valeur de k_{10} était beaucoup plus lente que ces valeurs (0,0130 et 0,0002 min^{-1}), ce qui démontre la nécessité de déterminer les valeurs individuelles de $k_{in\ vitro}$.

Le fait de supposer une élimination centrale et périphérique pour la modélisation cinétique du cisatracurium est aujourd'hui une méthode bien acceptée et utilisée (Lien *et al.*, 1996; Kisor *et al.*, 1996; Tran *et al.*, 1998; Sorooshian *et al.*, 1996; Schmith *et al.*, 1997; Schmith *et al.*, 1997b; Smith *et al.*, 1997). Malgré les limites du modèle mentionnées plus haut et rapportées par d'autres auteurs (Ornstein *et al.*, 1996), nous croyons que ce modèle est plus approprié que le modèle traditionnel. Le volume de distribution apparent à l'équilibre (V_{ss}) est un paramètre dépendant du site d'élimination et est donc sous-estimé lorsqu'on ignore la contribution d'une élimination périphérique. Cette observation a également été rapportée dans des études précédentes (Lien *et al.*, 1996; Tran *et al.*, 1998). De plus, la clairance reliée aux organes est significativement surestimée lorsqu'on utilise un modèle avec élimination centrale seulement.

Notre étude a aussi démontré une augmentation proportionnelle avec la dose du C_{max} et de la $SSC_{0 \rightarrow \infty}$ pour la laudanosine et le métabolite alcool avec les doses étudiées. Bien que le temps de demi-vie moyen pour la laudanosine soit similaire pour les trois doses, une grande variabilité inter-patient a été observée ce qui pourrait être attribuable à un temps d'échantillonnage trop court. Des résultats similaires ont été rapportés par Lien *et al.* (1996).

La plus haute concentration plasmatique de laudanosine observée dans cette étude a été de 263 ng/ml ce qui est loin des niveaux associés à une excitation cérébrale chez le chien (> 10000 ng/ml) (Chapple *et al.*, 1983) et le lapin (> 5000 ng/ml) (Shi *et al.*, 1989). Récemment, des niveaux plasmatiques de laudanosine aussi élevés que 3700 ng/ml ont été rapportés chez un patient de 23 ans après une infusion de hautes doses d'atracurium ($0,3$ à $0,96$ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$) sans qu'il n'y ait de changements sur l'électroencéphalogramme (Grigore *et al.*, 1998).

Dans plusieurs des études précédentes comportant une analyse PK-PD du cisatracurium, l'isoflurane avait été utilisé comme agent anesthésiant. Dans ces études, l'administration d'un bolus *iv* de $0,1$ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de cisatracurium donnait des valeurs de EC_{50} plus faibles ainsi qu'un début d'action plus rapide que ce qui a été observé dans la présente étude (De Wolf *et al.*, 1996; Sorooshian *et al.*, 1996). Cette observation est en accord avec l'effet potentialisateur de l'isoflurane. Lorsque le propofol était utilisé comme agent anesthésiant et suivi d'une perfusion de 5 minutes de $0,1$ $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de cisatracurium, les paramètres PK-PD dérivés étaient essentiellement les mêmes que ceux rapportés dans notre étude (Tran *et al.*, 1998).

Des valeurs de EC_{50} et de k_{eo} de 141 $\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ et $0,0575$ min^{-1} respectivement ont été obtenues lorsqu'une approche de type population a été utilisée pour l'analyse PK-PD du cisatracurium (Schmith *et al.*, 1997). Ces résultats sont très similaires aux résultats que nous avons obtenus en regroupant les données obtenues de tous les patients et ce, indépendamment de la dose (169 ng/ml et $0,0573$ min^{-1}). Quand chacun des groupes est analysé individuellement avec l'approche paramétrique, on observe toutefois un changement proportionnel avec la dose des paramètres PK-

PD. Ainsi, la valeur de EC_{50} augmente alors que la valeur de k_{e0} diminue lorsqu'on augmente la dose de cisatracurium.

La relation dose-réponse du paramètre EC_{50} observée dans notre étude a donc été investiguée en profondeur. Il a d'abord été vérifié qu'une erreur expérimentale n'était pas responsable de la variation de EC_{50} . La variabilité intra-individuelle estimée pour chacune des valeurs de EC_{50} n'étant pas plus de 5% (voir ANNEXE II), nous pouvons exclure la possibilité d'un biais systématique. Lors de l'analyse PK-PD par étape, les paramètres pharmacocinétiques (α , β , k_{21} , V_1) dérivés lors de l'analyse PK demeurent constant lors de la dérivation du profil concentration-temps du compartiment-effet. La cinétique du cisatracurium ayant été prouvée linéaire, les changements observés ne peuvent non plus être d'origine pharmacocinétique.

Afin de mieux étudier le phénomène observé, nous avons simulé la cinétique des concentrations du cistracurium dans le compartiment-effet. À la dose la plus haute, une diminution de 15% dans la valeur de EC_{max} normalisée en fonction de la dose et une augmentation du $t_{EC_{max}}$ ont été observés. Notre approche pouvait par contre être discutée puisque, dans la modélisation paramétrique, le lien (k_{e0}) ainsi que les paramètres pharmacodynamiques (EC_{50} et γ) sont optimisés simultanément. Lors d'une analyse préliminaire conduite avec huit patients du groupe ayant reçu $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (Bergeron *et al.*, 1996), un modèle PK-PD semi-paramétrique avait été utilisé. Cette approche consiste à d'abord appliquer le modèle pharmacocinétique compartimental pour ensuite appliquer un modèle de lien non-paramétrique (Unadkat *et al.*, 1986). Les paramètres ainsi estimés sont alors fixés lors de l'optimisation des paramètres pharmacodynamiques. Pour ces huit patients, les paramètres PK-PD ainsi dérivés étaient

identiques à ceux obtenus avec l'analyse paramétrique utilisée dans notre étude. Il est donc peu probable que l'estimation simultanée de k_{eo} et de EC_{50} soit responsable de leur variation avec la dose.

Une autre explication possible à ce phénomène peut être un biais relié à la fonction d'entrée. Une entrée par bolus a été utilisée lors de notre analyse compartimentale. Ceci implique que les concentrations plasmatiques avant le premier prélèvement aient été extrapolées avec une concentration maximale au temps zéro (entrée instantanée). De cette façon, il est difficile de bien décrire la phase du mélange intravasculaire. Lors d'expériences antérieures conduites dans notre laboratoire, il a été démontré que les concentrations artérielles maximales pour des bloqueurs neuromusculaires sont généralement atteintes en 35-45 s et sont plusieurs fois supérieures à celles observées à une minute (Ducharme *et al.*, 1993; Ducharme *et al.*, 1995; Lacroix *et al.*, 1997). Le devis de notre étude ne requérait pas de prélèvement d'échantillons plasmatiques durant cette phase du mélange intravasculaire (à intervalles de 10 s pour les deux premières minutes). Cette décision était basée sur les résultats obtenus dans une des études antérieures (Ducharme *et al.*, 1993), où l'influence de l'horaire de prélèvements sur l'estimation des paramètres PK-PD a été évaluée après l'administration en bolus iv de $0,1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de vécuronium chez le patient anesthésié. Les valeurs de EC_{50} dérivés avec l'analyse paramétrique n'étaient pas différents des valeurs obtenus avec l'analyse non-paramétrique.

Bien que, dans notre étude, la première mesure détectable d'un bloc était observée à environ 0,43 min. pour le groupe recevant la plus haute dose et que dans certains cas, le degré du bloc était déjà très significatif à une minute, aucun prélèvement sanguin n'avait lieu avant cette première

minute. Afin d'évaluer la possibilité de la présence d'un biais introduit par le manque de prélèvement dans la phase de mélange, nous avons produit une autre analyse non-paramétrique sur les trois groupes. Ce type d'analyse requiert qu'une donnée de concentration pour chaque temps soit disponible. Pour les patients ayant eu un bloc neuromusculaire de plus de 20% à 1 min., les concentrations plasmatiques de la première minute, correspondant aux temps déterminés pour les concentrations du compartiment-effet, ont été interpolées. Tel que présenté en ANNEXE III, nous n'avons pas observé d'effet significatif de l'interpolation sur les valeurs de EC_{50} et keo du cisatracurium.

L'analyse non-paramétrique a par contre abolie l'effet dose-dépendant sur la valeur EC_{max} alors que les valeurs de EC_{50} et t_{ECmax} ont conservé la même tendance. Cette tendance est par contre moins forte, ce qui suppose que la fonction d'entrée pourrait compter pour environ 50% de l'effet dose-dépendant observé avec l'analyse paramétrique. De plus, le biais introduit par la fonction d'entrée est plus prononcé pour les deux plus fortes doses où des différences de 30% ($p < 0,001$) et 22% ($p < 0,001$) ont respectivement été observées pour les paramètres, entre les deux types d'analyses.

Il est difficile de déterminer si la tendance observée est d'origine mathématique ou pharmacologique. En examinant et comparant les courbes hystérèses de patients représentatifs provenant de chacun des trois groupes (Chapitre 2, figure 4a), on observe une grande différence au niveau des concentrations plasmatiques de la partie ascendante de la courbe (début d'action) alors que les concentrations associées à une relaxation musculaire donnée ne varient presque pas dans la partie descendante de la courbe (récupération). Il nous apparaît donc que toute approche

mathématique visant à minimiser la différence entre les concentrations plasmatiques associées à un effet pendant le début d'action et celles associées au même effet pendant la récupération devra inévitablement résulter en une valeur de EC_{50} augmentant avec des doses très élevées. On peut en conclure qu'une dose élevée provoquant une relaxation complète (100%), maintenue pour une longue période de temps pourrait amener un biais systématique lors de la modélisation PK-PD. On ne peut par contre pas éliminer la contribution pharmacodynamique à ce phénomène puisqu'il a déjà été rapporté par certains investigateurs. Dans une étude pharmacodynamique, Bragg *et al.* (1994), ont observé que la valeur du taux d'infusion à l'équilibre associé à une relaxation musculaire de 50% ($IR_{50} = EC_{50} \cdot CI$) variait en fonction de la dose de vécuronium suggérant ainsi un changement relié à la dose des paramètres pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques. Dans une étude de PK-PD subséquente, Fisher *et al.* (1997), observaient une augmentation de 28% de la valeur de EC_{50} en doublant la dose de vécuronium de 0,5 à 1 x ED_{90} . Ils n'observaient toutefois pas de changements dans la valeur de k_{eo} . Bien que de nombreuses hypothèses aient été proposées pour expliquer ce phénomène, aucune explication définie n'a pu être fournie par les auteurs.

L'approche de type population pour l'analyse PK-PD est devenue un outil important dans le développement de nouveaux bloqueurs neuromusculaires. Elle procure, entre autres, de l'information importante sur l'administration du médicament à différents sous-types de populations. Elle inclue toutefois souvent les données de sujets ayant reçu des doses très variables. D'autres études devront déterminer si la dose doit être incluse ou non comme covariable. Entre-temps, il serait recommandable d'utiliser des doses pertinentes à la pratique clinique lors de l'estimation des valeurs de EC_{50} .

2.0 CONCLUSION

Cette étude sur l'analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique du cisatracurium nous a permis de confirmer la linéarité des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du cisatracurium et de ses métabolites à l'aide d'un grand intervalle de doses se situant entre 0,075 et 0,3 mg·kg⁻¹. Le modèle pharmacocinétique à deux compartiments prenant en considération une élimination via les compartiments central et périphérique a été démontré plus approprié que le modèle traditionnel, ce dernier sous-estimant le paramètre de V_{ss} et surestimant la clairance plasmatique reliée aux organes majeurs.

La comparaison de l'analyse PK-PD pour le cisatracurium à différentes doses a mis en valeur, dans cette étude, que le paramètre EC₅₀ tend à augmenter avec des doses croissantes lors de la modélisation. Cet effet, bien que moins prononcé, est également observé lorsqu'on considère la fonction d'entrée lors d'une analyse non-paramétrique. Alors qu'aucun effet pharmacologique ou physiologique ne peut clairement expliquer ce phénomène, il semble qu'un effet mathématique n'expliquerait qu'une fraction de la tendance observée.

Ces résultats suggèrent une plus grande prudence lors de l'interprétation des résultats d'analyses PK-PD faites à doses trop élevées ou lorsque dans une étude de population, la dose n'est pas identifiée comme étant une covariable.

BIBLIOGRAPHIE

Nimbex (cisatracurium besylate) Product Monograph. 1998. Mississauga, Ontario, CANADA, Glaxo Wellcome Inc. (GENERIC)

Ali HH, Utting JE, Gray TC: Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 42:967-978, 1970

Ali HH, Savarese JJ: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiol* 45:216-249, 1976

Baker T, Stanec A: Drug actions at mammalian motor endings: The suppression of neostigmin-induced fasciculations by vecuronium and isoflurane. *Anesthesiol* 67:942-947, 1987

Bartkowski RR, Witkowski TA, Azad S, Lessin J, Marr A: Rocuronium onset of action: a comparison with atracurium and vecuronium [see comments]. *Anesth.Analg.* 77:574-578, 1993

Basta SJ: Modulation of histamine release by neuromuscular blocking drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* 5:572-576, 1992

Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, Eppich L, Savarese JJ: The Clinical Neuromuscular Pharmacology of 51W89 in Patients Receiving Nitrous Oxide/Opioid/Barbiturate Anesthesia. *Anesthesiol* 82(5):1139-1145, 1995

Bergeron L, Varin F, Berrill A, Kahwaji R, Bevan DR: Kinetics and dynamics of cisatracurium at 3 doses in anaesthetized patients. Annual ASA meeting 1996, 1996 (Abstract)

Bevan DR, Bevan JC, Donati F: Muscle Relaxants in Clinical Anesthesia. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1988

Bevan DR, Donati F: Muscle Relaxants, Clinical Anesthesia. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996, pp 385-412

Birks RJ, McIntosh M: Acetylcholine stores in motor neuron. *Can J Biochem Physiol* 39:787-827, 1961

Blackburn CL, Morgan M: Comparison of speed of action of fazanidium, pancuronium, tubocurarine and suxamethonium. *Br J Anaesth* 50:361-364, 1978

Bluestein LS, Stinson JW, Lennon LN, *et al.*: Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth* 43:925-931, 1996

Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR, Hunter JM: Pharmacodynamics of the 1R *cis*-1'R *cis* isomer of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 74:400-404, 1995

Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR, Hunter JM: Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of *cis*-atracurium (51W89) or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in an intensive therapy unit. *Br J Anaesth* 76:382-388, 1996

Bragg P, Fisher DM, Shi J, Donati F, Meistelman C, Lau M, Sheiner LB: Comparison of twitch depression of the adductor pollicis and the respiratory muscles. Pharmacodynamic modeling without plasma concentration. *Anesthesiol* 80:310-319, 1994

Brandom BW, Woelfel SK, Gronert BJ, *et al.*: Effects of 51W89 (cisatracurium) in children during halothane nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiol* 83 (Suppl 3A):no. A921, 1995 (Abstract)

Breimer DD, Danhof M: Relevance of the application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling concepts in drug development: The "wooden shoe" paradigm. *Clin Pharmacokinet* 32(4):259-267, 1997

Bryant BJ, James CD, Cook DR, Harrelson JC: High performance liquid chromatography assay for cisatracurium and its metabolites in human urine. *J Liq Chrom & Rel Technol* 20(13):2041-2051, 1997

Chapple DJ, Clark JS: Pharmacological Action of Breakdown Products of Atracurium and Related Substances. *Br J Anaesth* 55:11S-15S, 1983

Chapple DJ, Miller AA, Ward JB, Wheatley PL: Cardiovascular and neurological effects of laudanosine. *Br J Anaesth* 59:218-225, 1987

Collins VJ: Relaxants - Pharmacology and use., *Principles of Anesthesiology*. Edited by Collins VJ. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993, pp 938-1022

Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, Chakravorti S, Brandom BW, Welch RM: In vitro metabolism of Mivacurium chloride (BW B1090U) and Succinylcholine. *Anesth Analg* 68:452-456, 1989

Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Kang Y, Stiller RL, Aggarwal S, Harrelson JC, Welch RM, Samara B: Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure [see comments]. *Br.J.Anaesth.* 69:580-585, 1992

Danhof M, Mandema JW: Modeling of relationships between pharmacokinetics and pharmacodynamics. 1994, pp 140-174

De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL, Tullock W, Smith DA, Kisor DF, Kerls S, Ryan Cook D: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 76:624-628, 1996

Dear GJ, Harrelson JC, Jones AE, Johnson TE, Pleasance S: Identification of urinary and biliary conjugated metabolites of the neuromuscular blocker 51W89 by liquid chromatography/mass spectrometry. *Mass Spectrometry* 9:1457-1464, 1995

Devlin JC, Head-Rapson AG, Parker CJ, Hunter JM: Pharmacodynamics of mivacurium chloride in patients with hepatic cirrhosis. *Br.J.Anaesth.* 71:227-231, 1993

Doenicke A, Soukup J, Hoernecke R, Moss J: The Lack of Histamine Release with Cisatracurium: A Double-Blind Comparison with Vecuronium. *Anesth Analg* 84:623-628, 1997

Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. *Anesthesiol* 73:870-875, 1990

Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiol* 74:833-837, 1991

Donati F: Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the clinical use of muscle relaxants. *Semin Anesth* 13:310-320, 1994

Drachman DB: Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 298:186-193, 1978

Ducharme J, Varin F, Bevan D, Donati F: Importance of early blood sampling on vecuronium pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Pharmacokinet* 24:507-518, 1993

Ducharme J, Donati F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of steroidal muscle relaxants. *Anesthesiol Clin North Am* 11:283-307, 1993

Ducharme J, Varin F, Donati F: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a second dose of atracurium in anaesthetized patients. *Clin Drug Invest* 9:98-110, 1995

Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, Hunter JM: Pharmacokinetics of 1'R-*cis* atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 75:431-435, 1995

Fahey MR, Rupp SM, Fisher DM, *et al.*: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients with and without renal failure. *Anesthesiol* 61:699-702, 1984

Fisher DM, Canfell PC, Pahey MR, *et al.*: Elimination of atracurium in humans: Contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiol* 65:6-12, 1986

Fisher DM, Szenohradszky J, Wright PMC, Lau M, Brown R, Sharma M: Pharmacodynamic Modeling of Vecuronium-induced Twitch Depression. *Anesthesiol* 86:558-566, 1997

Foldes FF : Muscle relaxants in anesthesiology. Springfield, Charles C. Thomas, 1957.

Foldes FF: Factors which alter the effects of muscle relaxants. *Anesthesiol* 20:464-504, 1959

Fuseau E, Sheiner LB: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric pharmacodynamic model. *Clin Pharmacol Ther* 35:733-741, 1984

Gibb AJ, Marshall IG: Pre- and post-junctional effects of tubocurarine and other nicotinic antagonists during repetitive stimulation in the rat. *J Physiol* 351:275-297, 1984

Glavinovic MI, Law MJ, Kapural L, Donati F, Bevan DR: Speed of action of various muscle relaxants at the neuromuscular junction binding vs. buffering hypothesis. *J Pharmacol Exp Ther* 265:1181-1186, 1993

Goat VA, Yeung ML, Blakeney C, Feldman SA: The effect of blood flow upon the activity of gallamine triethiodide. *Br.J.Anaesth.* 48:69-73, 1976

Grigore AM, Brusco LJ, Kuroda M, Kourn R: Laudanosine and atracurium concentrations in a patient receiving long-term atracurium infusion. *Crit Care Med* 26(1):180-183, 1998

Guyton AC: *Contraction du muscle squelettique, Anatomie et physiologie du système nerveux.* Edited by Décarie, Vigot. Montréal; Paris, Décarie et Vigot, 1989, pp 99-115

Heneghan CP, Findley IL, Gilbe CE, Feldman SA: Muscle blood flow and rate of recovery from pancuronium neuromuscular blockade in dogs. *Br.J.Anaesth.* 50:1105-1108, 1978

Heuser JE, Reese TS, Landis DMD: Functional changes in frog neuromuscular junctions studied with freeze-fracture. *J Neurocytol* 3:109-131, 1974

Holford NHG, Sheiner LB: Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet* 6:429-453, 1981

Holford NHG: Parametric models of the time course of drug action., *The in vivo study of drug action.* Edited by van Boxtel CJ, Holford NHG, Danhof M. Amsterdam, Elsevier Science Publishers B.V., 1992, pp 61-69

Hoshi K, Hashimoto Y, Matsukawa S: Pharmacokinetics of succinylcholine in man. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 170(4):245-250, 1993

Hull CJ: A model for atracurium? [Editorial]. *Br J Anaesth* 55:95-96, 1983

Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Ornstein E, Cook DR: Importance of the Organ-Independent Elimination of Cisatracurium. *Anesth Analg* 83:1065-1071, 1996

Kisor DF, Schmith VD: Clinical pharmacokinetics of cisatracurium besylate. *Clin Pharmacokinet* 36:27-40, 1999

Kopman AF: Pancuronium, gallamine, and d-tubocurarine compared: is speed of onset inversely related to drug potency? *Anesthesiol* 70:915-920, 1989

Lacroix M, Donati F, Varin F: Pharmacokinetics of mivacurium isomers and their metabolites in healthy volunteers after intravenous bolus administration. *Anesthesiology* 86:322-330, 1997

Laurin J, Nekka F, Donati F, Varin F: Assuming peripheral elimination: Its impact on the estimation of pharmacokinetic parameters of muscle relaxants. *J Pharmacokin Biopharm* 27:491-512, 1999.

Lee C: Train-of-four fade and edrophonium antagonism of neuromuscular block by succinylcholine in man. *Anesth Analg* 55:663-667, 1976

Lepage J-Y, Malinovsky J-M, Malinge M, Lechevalier T, Dupuch C, Cozian A, Pinaud M, Souron R: Pharmacodynamic Dose-Response and Safety Study of Cisatracurium (51W89) in Adult Surgical Patients During N₂O-O₂-Opioid Anesthesia. *Anesth Analg* 83:823-829, 1996

Lien CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S, Abou-Donia M, Savarese JJ: The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiol* 82:1131-1138, 1995

Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, Abalos A, Kisor DF, Savarese JJ: Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiol* 84:300-308, 1996

McIsaac RJ: Drugs Acting at the Neuromuscular Junction, Textbook of Pharmacology. Edited by Smith CM, Reynard AM. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1992, pp 127-140

Mellinghoff H, Radbruch L, Diefenbach C, Buzello W: A Comparison of Cisatracurium and Atracurium: Onset of Neuromuscular Block After Bolus Injection and Recovery After Subsequent Infusion. *Anesth Analg* 83:1072-1075, 1996

Meretoja OA, Taivainen T, Wirtavuori K: Cisatracurium during halothane and balanced anaesthesia in children. *Ped Anaesth* 6:373-378, 1996

Merrett RA, Thompson CW, Webb FW: In vitro degradation of atracurium in human plasma. *Br J Anaesth* 55:61-66, 1983

Meyer EM, Cooper JR: Correlations between Na⁺-K⁺ ATPase activity and acetylcholine release in rat cortical synaptosomes. *J.Neurochem.* 36:467-475, 1981

Miller RD, Eger EI, Way W, Stevens WC, Dolan WM: Comparative neuromuscular effects of forane and halothane alone and in combination with d-tubocurarine in man. *Anesthesiol* 35:38-42, 1971

Min JC, Bekavac I, Glavinovic MI, Donati F, Bevan DR: Iontophoretic study of speed of action of various muscle relaxants. *Anesthesiol* 77:351-356, 1992

Nehmer U: Separation of Cis-Cis, Cis-Trans and Trans-Trans isomers of (\pm) atracurium besylate and Cis and Trans isomers of its major quaternary decomposition products and related impurity by reversed-phase high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 457:127-135, 1988

O'Neill BL, Foley EP: The neuromuscular blocking effects of cisatracurium in children during sevoflurane anesthesia. *Anesthesiol* 85(3A):A1058-A1058, 1996 (Abstract)

Ornstein E, Lien CA, Matteo RS, Ostapkovich ND, Diaz J, Wolf KB: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiol* 84:520-526, 1996

Oyos TL, Lillehaug SL, Harley PJ, *et al.*: A study of the safety and efficacy of 51W89 in surgical patients during N₂O/O₂/opioid, N₂O/O₂/isoflurane, N₂O/O₂/enflurane, and N₂O/O₂/propofol anesthesia. *Anesthesiol* 81 (Sep) Suppl 3A:no. A1117, 1994 (Abstract)

Paton WDM, Waud DR: The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 191:59-90, 1967

Ramzan IM: Molecular weight of cation as a determinant of speed of onset of neuromuscular blockade [letter]. *Anesthesiology* 57:247-248, 1982

Rupp SM, Miller RD, Gencarelli PJ: Vecuronium induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiol* 60:102-105, 1984

Sastry BVR: Nicotinic receptor. *Anaesth Pharmacol Rev* 1:6, 1993

Savarese JJ, Miller RD, Lien CA, Caldwell JF: Pharmacologie des myorelaxants et leurs antagonistes., *Anesthésie*. Edited by Miller RD. Paris, Flammarion (Médecine-Science), 1994, pp 417-487

Schmautz E, Deriaz H, Vrillon M, *et al.*: Evaluation of 51W89 for endotracheal intubation in surgical patients during N₂O/O₂/propofol anesthesia. *Anesthesiol* 85 (Suppl 3A):abstract A833, 1996 (Abstract)

Schmith VD, Phillips L, Kisor DF, *et al.*: Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of cisatracurium in healthy adult patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 9 (Suppl. 1):S9-S15, 1996

Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH: Dose Proportionality of Cisatracurium. *Journal of Clinical Pharmacology* 37:625-629, 1997

Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH: Prospective Use of Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics in the Development of Cisatracurium. *Pharm Res* 14(1):91-97, 1997

Sharma M, Fahey MR, Castagnoli K, *et al.*: In vitro metabolic studies of atracurium with rabbit liver preparations. *Anesthesiol Sep*; 61 (Suppl. 3A):abstract no. A3041, 1984 (Abstract)

Sheiner LB, Stanski DR, Vozech S, Miller RD, Ham J: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 25:358-371, 1979

Sheiner LB: Analysis of pharmacokinetic data using parametric models-1: regression models. *J Pharmacokin Biopharm* 12(1):93-117, 1984

Shi WZ, Fahey MR, Fisher DM, Miller RD: Modification of central nervous system effects of laudanosine by inhalational anaesthetics. *Br J Anaesth* 63:598-600, 1989

Smith CE, Donati F, Bevan DR: Dose-response curves for succinylcholine: Single versus cumulative techniques. *Anesthesiol* 69:338-342, 1988

Smith CE, van Miert MM, Parker CJ, Hunter JM: A comparison of the infusion pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium, the 1R-cis 1'R-cis isomer of atracurium, with atracurium besylate in healthy patients. *Anaesth* 52:833-841, 1997

Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB, Boyd AH, Hull CJ, Wright PMC: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cisatracurium in Young and Elderly Adult Patients. *Anesthesiol* 84:1083-1091, 1996

Standaert FG: Release of transmitter at the neuromuscular junction. *Br J Anaesth* 54:131-145, 1982

Stenlake JB, Waigh RD, Dewar GH, *et al.*: Biodegradable neuromuscular blocking agents; 6: stereochemical studies on atracurium and related polyalkylene diesters. *Eur J Med Chem* 19:441-450, 1984

Stiller RL, Cook DR, Chakravorti S: In vitro degradation of atracurium in human plasma. *Br J Anaesth* 57:1085-1088, 1985

Szalados JE, Donati F, Bevan DR: Effect of *d*-tubocurarine pre-treatment on succinylcholine twitch augmentation and neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 71:55-59, 1990

Taylor P: Are neuromuscular blocking agents more efficacious in pairs? *Anesthesiol* 63:1-3, 1985

Tett SE, Holford NHG, McLachlan AJ: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics: an underutilized resource. *Drug Info J* 32:693-710, 1998

Torda TA, Graham CG, Warwick NR, Donohue P: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of suxamethonium. *Anaesth Intensive Care* 25:272-278, 1997

Tran T-V, Fiset P, Varin F: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cisatracurium after a Short Infusion in Patients under Propofol Anesthesia. *Anesth Analg* 87:1158-1163, 1998

Tsui D, Graham GG, Torda TA: The pharmacokinetics of atracurium isomers *in vitro* and in humans. *Anesthesiol* 67:722-728, 1987

Unadkat JD, Bartha F, Sheiner LB: Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetic and dynamic models. *Clin Pharmacol Ther* 40:86-93, 1986

Vanlinthout LE, Booij LH, van Egmond J, Robertson EN: Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium [see comments]. *Br.J.Anaesth.* 76:389-395, 1996

Vizi ES, Horvath T, Somogyi GT: Evidence that somatostatin releases endogenous substance(s) responsible for its presynaptic inhibitory effect on rat vas deferens and guinea pig ileum. *Neuroendocrinology* 39:142-148, 1984

Ward S, Neill EAM, Weatherley BC, Corall IM: Pharmacokinetics of atracurium besylate in healthy patients (after a single I.V. bolus dose). *Br J Anaesth* 55:113-117, 1983

Ward S, Neill EAM: Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (with acute renal failure). *Br J Anaesth* 55:1169-1172, 1983

Wastila WB, Maehr RB, Turner GL, Hill DA, Phil M, Savarese JJ: Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), atracurium, and five isomers in cats. *Anesthesiol* 85:169-177, 1996

Waud BE, Waud DR : Effects of volatile anesthetics on directly and indirectly stimulated skeletal muscle. *Anesthesiol* 30 :103, 1979

Waud BE, Waud DR: Interaction among agents that block end-plate depolarization competitively. *Anesthesiol* 63:4-15, 1985

Waud DR: The nature of "depolarizing block". *Anesthesiol* 29:1014-1024, 1968

Weatherley BC, Williams SG, Neill EAM: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose-response relationship of atracurium administered I.V. *Br J Anaesth* 55:39S-45S, 1983

Welch RM, Brown A, Dahl R: The in vitro degradation of cisatracurium, the R, Cis-R¹, Cis isomer of atracurium, in human and rat plasma. *Clin Pharmacol Ther* 58:132-142, 1995

Wulf H, Kahl M, Ledowski T: Augmentation of the neuromuscular blocking effects of cisatracurium during desflurane, sevoflurane, isoflurane or total i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth* 80:308-312, 1998

Zimmerman H: Vesicle recycling and transmitter release. *Neuroscience* 4:1773-1804, 1979

ANNEXE I

1. Équations définissant le modèle pharmacocinétique bi-compartimental avec élimination centrale et périphérique ainsi que ses paramètres (Fisher *et al.*, 1986).

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

$$A = D \cdot \frac{(k_{20} + k_{21} - \alpha)}{V_1 \cdot (\beta - \alpha)}$$

$$B = D \cdot \frac{(k_{20} + k_{21} - \beta)}{V_1 \cdot (\alpha - \beta)}$$

$$Vd_{ss} = V_1 + V_2 = V_1 + V_1 \cdot \frac{k_{12}}{k_{21} + k_{20}}$$

$$Cl = V_1 \cdot \left(k_{10} + \frac{k_{20} \cdot k_{12}}{k_{21} + k_{20}} \right)$$

$$k_{10} = \frac{[\beta \cdot (k_{20} - \alpha) \cdot (A + B)] + [k_{20} \cdot A \cdot (\alpha - \beta)]}{[(k_{20} - \alpha) \cdot (A + B) + A \cdot (\alpha - \beta)]}$$

$$k_{21} = \alpha - k_{20} - \frac{[A \cdot (\alpha - \beta)]}{A + B}$$

$$k_{12} = \beta + \frac{A \cdot (\alpha - \beta)}{A + B} - k_{10}$$

2. Équation permettant de déterminer les concentrations dans un compartiment effet hypothétique (C_e) lors de la modélisation PK-PD (Holford et Sheiner, 1984).

$$C_e = \frac{k_{eo} \cdot D}{V_1} \cdot \left[\left(\frac{(k_{21} + k_{20}) - \alpha}{(\beta - \alpha)(k_{eo} - \alpha)} e^{-\alpha t} \right) + \left(\frac{(k_{21} + k_{20}) - \beta}{(\alpha - \beta)(k_{eo} - \beta)} e^{-\beta t} \right) + \left(\frac{(k_{21} + k_{20}) - k_{eo}}{(\alpha - k_{eo})(\beta - k_{eo})} e^{-k_{eo} t} \right) \right]$$

3. Équation de Hill décrivant le modèle pharmacodynamique sigmoïde E_{max} .

$$E = E_0 + \frac{E_{max} \cdot C^n}{EC_{50}^n + C^n}$$

ANNEXE II

Variation intra-individuelle obtenue pour la valeur de EC_{50} dérivée avec l'approche
paramétrique de l'analyse PK-PD

GROUPE I			GROUPE II			GROUPE III		
Patient #	EC_{50}	CV%	Patient #	EC_{50}	CV%	Patient #	EC_{50}	CV%
2	112	0,75	1	151	1,82	5	209	0,88
4	143	0,49	3	119	0,82	6	214	0,49
8	143	0,63	11	206	0,57	7	205	0,48
10	158	0,76	15	129	1,96	9	213	0,75
12	162	0,61	17	192	0,94	13	243	4,44
14	115	0,96	22	162	1,00	18	223	0,98
21	109	0,62	25	150	1,73	19	194	0,60
24	131	2,02	27	234	0,75	20	185	0,60
26	143	1,00	28	132	0,65	29	185	0,77
31	138	1,01	32	122	2,54	36	178	2,39
33	156	2,27	34	148	0,80	37	267	0,63
38	131	0,77	41	109	0,69	40	233	0,94
39	146	0,60	42	144	3,26	45	158	1,50
44	140	0,63	43	176	2,48	46	215	1,47
			48	175	0,67	47	233	0,82
Moyenne	138	0,94	Moyenne	157	1,38	Moyenne	210	1,18
Écart-Type	17	0,54	Écart-Type	35	0,86	Écart-Type	28	1,03
n	14		n	15		n	15	

ANNEXE III

Résultats comparés de l'analyse PK-PD non-paramétrique complémentaire faite avec ou sans interpolation avant la première minute.

Dose (mg.kg ⁻¹)	Block à 1 min (%)	Non-paramétrique									
		Sans interpolation à 0-1 min.					Avec interpolation à 0-1 min.*				
		k _{eo} (min ⁻¹)	EC ₅₀ (ng/ml)	gamma	t _{ECmax} (min)	EC _{max} norm.	k _{eo} (min ⁻¹)	EC ₅₀ (ng/ml)	gamma	t _{ECmax} (min)	EC _{max} norm. (ng/ml)
0,075	4.2 ± 8.7	.0872 ± 0.0244	126 ± 21	5.10 ± 1.30	10.5 ± 1.4	292 ± 39	.0867 ± 0.0236	126 ± 21	5.04 ± 1.31	10.5 ± 1.4	292 ± 39
0,150	28 ± 21	.0812 ± 0.0241	131 ± 30	4.98 ± 1.24	10.4 ± 1.6	302 ± 36	.0847 ± .0283	128 ± 30	4.11 ± 1.11	10.2 ± 1.8	302 ± 61
0,300	48 ± 30	.0702 ± .0161	158 ± 27	5.39 ± 0.94	12.0 ± 1.7	281 ± 59	.0745 ± .0271	155 ± 27	4.89 ± 1.29	11.8 ± 1.9	288 ± 74

*interpolation faite à partir du premier point où un bloc de 20% ou plus a été observé.