

2m11.2971.1

Université de Montréal

Pharmacocinétique et pharmacodynamie du vécuronium chez l'enfant lors d'un pontage cardio-pulmonaire se déroulant sous hypothermie.

par
Guillaume Ménard
Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des Etudes Supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en Sciences pharmaceutiques

Novembre, 2001

© Guillaume Ménard, 2001



QV
705
U58
2002
v. 007

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:
Pharmacocinétique et pharmacodynamie du vécuronium chez l'enfant lors d'un pontage cardio-
pulmonaire se déroulant sous hypothermie

présenté par:
Guillaume Ménard

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Président rapporteur:	Jean-Guy Besner
Directrice de Recherche:	France Varin
Membre du Jury:	Julie Ducharme

Mémoire accepté le: _____

SOMMAIRE

Diverses études cliniques ont étudié les répercussions d'un pontage cardio-pulmonaire (PCP) ainsi que les changements de température sur l'utilisation de bloqueurs neuromusculaires (BNM). Cependant, les données chez l'enfant sont rares et éparpillées. À notre connaissance, cette étude est la première traitant de l'effet d'un pontage cardio-pulmonaire sous hypothermie modérée et profonde chez l'enfant lors de l'utilisation de vécuronium.

Le présent projet vise à déterminer les répercussions d'un pontage cardio-pulmonaire se déroulant sous hypothermie modérée et profonde sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du vécuronium chez le nourrisson et l'enfant.

Douze patients ayant subi une chirurgie corrective du cœur ont été étudiés. Ces derniers furent divisés en deux groupes selon la température à laquelle se déroulait la chirurgie. Chaque patient servait de propre témoin au cours des différentes phases de l'opération. Le degré de bloc neuromusculaire était maintenu constant (T1 4-10%) par l'ajustement de la vitesse d'infusion du vécuronium. Les concentrations plasmatiques ont été analysées par HPLC et ont servi à vérifier le pseudoéquilibre à chacun des stades de l'opération soit; avant, pendant et après le PCP. Deux échantillons artériels étaient prélevés à intervalles de 10 minutes à chacune de ces étapes. Les échantillons étaient prélevés après avoir maintenu la vitesse d'infusion constante durant un minimum de 20 minutes afin d'obtenir des concentrations artérielles à leur niveau de pseudo-équilibre.

Les échantillons provenant de neuf patients ayant une moyenne d'âge de 20 mois et un poids moyen de 9 kg furent analysés. Une diminution de la vitesse d'infusion de l'ordre de 84% pour le groupe de patients en hypothermie profonde (n= 3) et de 92% pour celui en hypothermie modérée (n = 6) fut nécessaire lors du PCP. Une diminution des concentrations plasmatiques de 36 et 52% respectivement fut constatée.

Deux observations intéressantes et fortuites furent faites durant cette étude. La première, est la découverte de deux sous-groupes de patients ayant une sensibilité différente au vécuronium. Pour un même bloc neuromusculaire, certains d'entre eux ont nécessité des concentrations plasmatiques beaucoup plus élevées (330 ng·ml⁻¹) comparativement aux autres (127 ng·ml⁻¹). La deuxième découverte fut d'observer une distribution bimodale de la clairance plasmatique. La majorité des patients avaient une clairance similaire à celle observée chez l'adulte (5.1 ml·min⁻¹·kg⁻¹) tandis que certains d'entre eux présentaient une clairance 2 fois plus élevée (11.5 ml·min⁻¹·kg⁻¹). Les patients ayant une clairance plus faible n'étaient pas nécessairement ceux nécessitant les concentrations plasmatiques les plus élevées. Dans les deux cas, la distribution bimodale fut observée seulement lors de la période précédant le PCP.

En conclusion, les variations des doses requises en vécuronium ainsi que les changements de concentration plasmatique viennent démontrer que la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du vécuronium sont grandement influencées par le PCP sous hypothermie, les effets reliés à la procédure chirurgicale étant difficiles à dissocier de ceux reliés à la baisse de température. Notre projet de recherche vient confirmer l'importance du suivi du bloc neuromusculaire qui peut varier de façon importante d'un enfant à l'autre.

MOTS-CLÉS

Bloqueur neuromusculaire

Vécuronium

Pontage cardiopulmonaire

Pédiatrie

Hypothermie

Key Words

Neuromuscular blockade

Vecuronium

Cardiopulmonary bypass

Paediatrics

Hypothermia

SUMMARY

Different clinical trials have studied the effect of cardiopulmonary bypass (CPB) and temperature changes on the use of neuromuscular blockade (NMB). However, very few studies were performed on children. To our knowledge, this is the first study evaluating the effect of moderate and severe hypothermia during cardiopulmonary bypass on the use of vecuronium.

The aim of the present project was to determine the pharmacokinetic and pharmacodynamic repercussions of moderate to severe hypothermic cardiopulmonary bypass on vecuronium when used on infants and children.

Twelve patients having undergone a corrective cardiac surgery were studied. Neuromuscular blockade was maintained constant (T1 4-10%) by adjusting vecuronium infusion rate. Plasma concentrations were analyzed using HPLC and were used to verify the pseudoequilibrium at each step of the surgery; before, during and after the CPB. Two arterial samples were taken 20 minutes apart during each of the surgery step. Samples were drawn after at least 20 minutes of constant infusion rate in order to obtain arterial concentration at a pseudoequilibrium.

Samples from nine patients with an age mean of 20 months and a weight mean of 9 kg were analyzed. An infusion rate decrease of 84% in the severe hypothermia group and 92% for the moderate hypothermia group was needed to maintain a constant block. A 36% and 52% decrease of plasma concentration were respectively noticed.

Two interesting and accidental observations were done during the study. The first finding was the observation of two subgroups of patients having a different sensibility to vecuronium. For a same neuromuscular block, some patients needed much higher plasma concentration ($330 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) compared to other ($127 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$). The second finding was a bimodal distribution of clearances. Most of the patients were having a similar clearance to the one observed in adults ($5.1 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) while some of them were showing a twofold higher clearance ($11.5 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$). Patients with higher clearance were not necessary those with higher plasma concentration. Both findings were only observed in the pre-CPB phase.

In conclusion, the variations of vecuronium dosage needed as well as the plasma concentration changes highlight that pharmacokinetic and pharmacodynamic of vecuronium is highly affected by hypothermia and CPB. Due to the interconnection between the temperature and the surgery it is very difficult to dissociate their effects. Our project confirms the importance of following the neuromuscular block that may extensively varies from one person to another one.

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	I
MOTS-CLÉS.....	II
TABLE DES MATIÈRES	III
LISTE DES TABLEAUX.....	V
LISTE DES FIGURES.....	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	VII
1. HISTORIQUE.....	1
2. PHYSIOLOGIE DE LA TRANSMISSION NERVEUSE.....	1
2.1. ANATOMIE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE	1
2.1.1 Événements pré-jonctionnels	2
2.1.2 Événements post-jonctionnels	4
2.2. RÉCEPTEUR CHOLINERGIQUE NICOTINIQUE.....	5
2.3. RÉCEPTEURS EXTRAJONCTIONNELS	6
2.4. MARGE DE SÉCURITÉ AU NIVEAU DE LA TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE....	7
2.5. SUIVI DE LA FONCTION NEUROMUSCULAIRE	8
2.5.1. Train de quatre.....	8
2.5.2. Suivi du bloc neuromusculaire et température	10
3. PONTAGE CARDIO-PULMONAIRE.....	14
3.1. ASPECTS TECHNIQUES DU PONTAGE CARDIO-PULMONAIRE.....	14
3.1.1. Les pompes	14
3.1.1.1. Débit pulsatile ou non.....	16
3.1.2. L'oxygénateur	16
3.1.3. Circuit cardio-pulmonaire	17
3.2. HÉMODILUTION	19
3.3. SÉQUESTRATION DES MÉDICAMENTS LORS DE PONTAGE CARDIOVASCULAIRE	20
3.3.1. Corps humain.....	20
3.3.2. Circulation extracorporelle	21
3.4. HYPOTHERMIE	21
3.5. EFFETS GLOBAUX D'UN PONTAGE CARDIO-PULMONAIRE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE DES BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES	23

4. LES BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES	28
4.1. LES BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES NON-DÉPOLARISANTS	28
4.2. LES BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES NON-DÉPOLARISANTS	28
4.2.1. <i>Dérivés stéroïdiens</i>	30
4.2.2. <i>Dérivés benzylisoquinoléines</i>	30
5. PHARMACOLOGIE DU VÉCURONIUM.....	30
5.1. PHARMACOCINÉTIQUE DU VÉCURONIUM.....	31
5.1.1. <i>Liaison protéique</i>	31
5.1.2. <i>Distribution</i>	33
5.1.3. <i>Métabolisme</i>	33
5.1.4. <i>Élimination</i>	34
5.2. PHARMACODYNAMIE DU VÉCURONIUM	35
5.2.1. <i>Puissance</i>	35
5.2.2. <i>Début et durée d'action</i>	35
5.3. INNOCUITÉ.....	36
5.4. EFFET DE L'ÂGE	37
5.5. UTILISATION AUX SOINS INTENSIFS	38
5.6. RENVÈRSEMENT DE L'EFFET	40
6.0 HYPOTHÈSES DE RECHERCHE.....	40
7. ARTICLE.....	42
7.1. ABSTRACT	42
7.2. INTRODUCTION	43
7.3. METHODS	44
7.4. RESULTS	47
7.5. DISCUSSION	49
7.6. ACKNOWLEDGMENTS	54
7.7. REFERENCES	60
8. DISCUSSION.....	64
9. CONCLUSION.....	70
REMERCIEMENTS	71
BIBLIOGRAPHIE.....	72

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I	Réponse musculaire aux différentes techniques de stimulation utilisées pour le suivi de la relaxation musculaire.....	9
TABLEAU II	Altérations possibles de la disposition des médicaments causées par les changements physiologiques induits par le pontage cardiopulmonaire.....	27
TABLEAU III	Comparaisons de paramètres cinétiques entre le nourrisson, l'enfant et l'adulte.....	39
TABLEAU IV	Caractéristiques démographiques des patients.....	55
TABLEAU V	Caractéristiques opératoires des patients.....	56

LISTE DES FIGURES

FIGURE I	Schéma de la jonction neuromusculaire.....	3
FIGURE II	Évaluation de la curarisation : Réponse des fléchisseurs et des abducteurs halucis du gros orteil suite à la stimulation du nerf tibial postérieur.....	11
FIGURE III	Schéma de l'appareillage utilisé lors d'un pontage cardiopulmonaire.....	15
FIGURE IV	Structure moléculaire du vécuronium.....	32
FIGURE V	Vitesse d'infusion du vécuronium lors du pontage cardiopulmonaire.....	57
FIGURE VI	Concentration plasmatique du vécuronium lors d'un pontage cardiopulmonaire.....	58
FIGURE VII	Clairance du vécuronium lors d'un pontage cardiopulmonaire.....	59
FIGURE VIII	Schéma d'échantillonnage.....	65

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACh	Acétylcholine
AChE	Acétylcholinestérase
AMPc	Adénosine monophosphatase cyclique
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA1	Sujet en bonne santé
ASAI	Sujet présentant une pathologie mineure
BNM	Bloqueurs neuromusculaires
Ca ²⁺	Ion calcium
CACV	Complete atrioventricular canal repair
Cl	Clairance
Cpss	Concentration plasmatique à l'équilibre
DHCA	Deep hypothermic cardiac arrest (Arrêt cardiaque sous hypothermie profonde)
ED95	Dose entraînant une dépression de 95% de la contraction musculaire.
EMG	Réponse électromyographique
Hct	Hématocrite
HPLC	High-performance liquid chromatography
Hz	Hertz
I.R.	Insuffisant rénal
IV	Intraveineux
JNM	Jonction neuromusculaire
mV	Millivolt
K ⁺	Ion potassium
NP	Naso-pharyngée
PCP	Pontage cardiopulmonaire
PK	Pharmacocinétique
PK/PD	Pharmacocinétique/pharmacodynamie
rpm	Rotation par minute
rx	Médicament
SD	Écart-type
SEM	Erreur-type
t _{1/2α}	Temps de demi-vie de distribution
t _{1/2β}	Temps de demi-vie d'élimination
T1	Première réponse du train-de-quatre ou stimulus isolé
T4	Quatrième réponse du train-de-quatre
Vd	Volume de distribution
VI	Vitesse d'infusion
vs.	Versus, par rapport à

1. Historique

Les bloqueurs neuromusculaires (BNM) représentent un pas en avant important dans la pratique de la chirurgie. Il y a déjà plus de 50 ans qu'ils sont utilisés. Avant leur apparition, le seul moyen d'obtenir une relaxation musculaire satisfaisante pendant une opération était de plonger le patient dans une profonde anesthésie à l'aide de gaz anesthésiants. L'effet dépresseur au niveau cardiaque et pulmonaire de ces gaz, utilisés en grande quantité, rendait l'anesthésie plus hasardeuse. En 1942 Griffith et Johnson utilisaient pour la première fois la tubocurarine (curare). Des progrès importants ont été faits depuis ce temps, non seulement du côté des divers médicaments utilisés pour l'anesthésie mais aussi du côté de l'appareillage opératoire. Plusieurs bloqueurs neuromusculaires sont maintenant disponibles, chacun ayant ses particularités. Le vécuronium, Norcuron[®], est celui dont il sera question ici.

2. Physiologie de la transmission nerveuse

2.1. Anatomie de la jonction neuromusculaire

L'existence et le concept de la jonction neuromusculaire ont été introduits par Claude Bernard en 1856. Il démontra que même si le curare pouvait causer une paralysie, il n'affectait pas la conduction nerveuse et n'empêchait pas la contraction musculaire par stimulation directe. Plus tard, en 1960, Birks et al posèrent les premières pierres de l'anatomie fondamentale de la jonction neuromusculaire.

Le muscle squelettique est innervé par des fibres myélinisées de gros calibre de type A α . Elles

sont issues des cornes antérieures de la moelle épinière. Chaque fibre nerveuse se ramifie et innerve plusieurs fibres musculaires à peu près à mi-longueur de celles-ci. Ainsi, le potentiel d'action voyage dans les deux sens le long de la fibre musculaire. Ce point de contact entre la terminaison nerveuse et la fibre musculaire est nommé : jonction neuromusculaire (JNM). Figure I. Elle se divise en trois parties, soit la terminaison nerveuse pré-jonctionnelle, la fente synaptique et la membrane post-jonctionnelle. L'Ach est le transmetteur nécessaire à la transmission neuromusculaire (3).

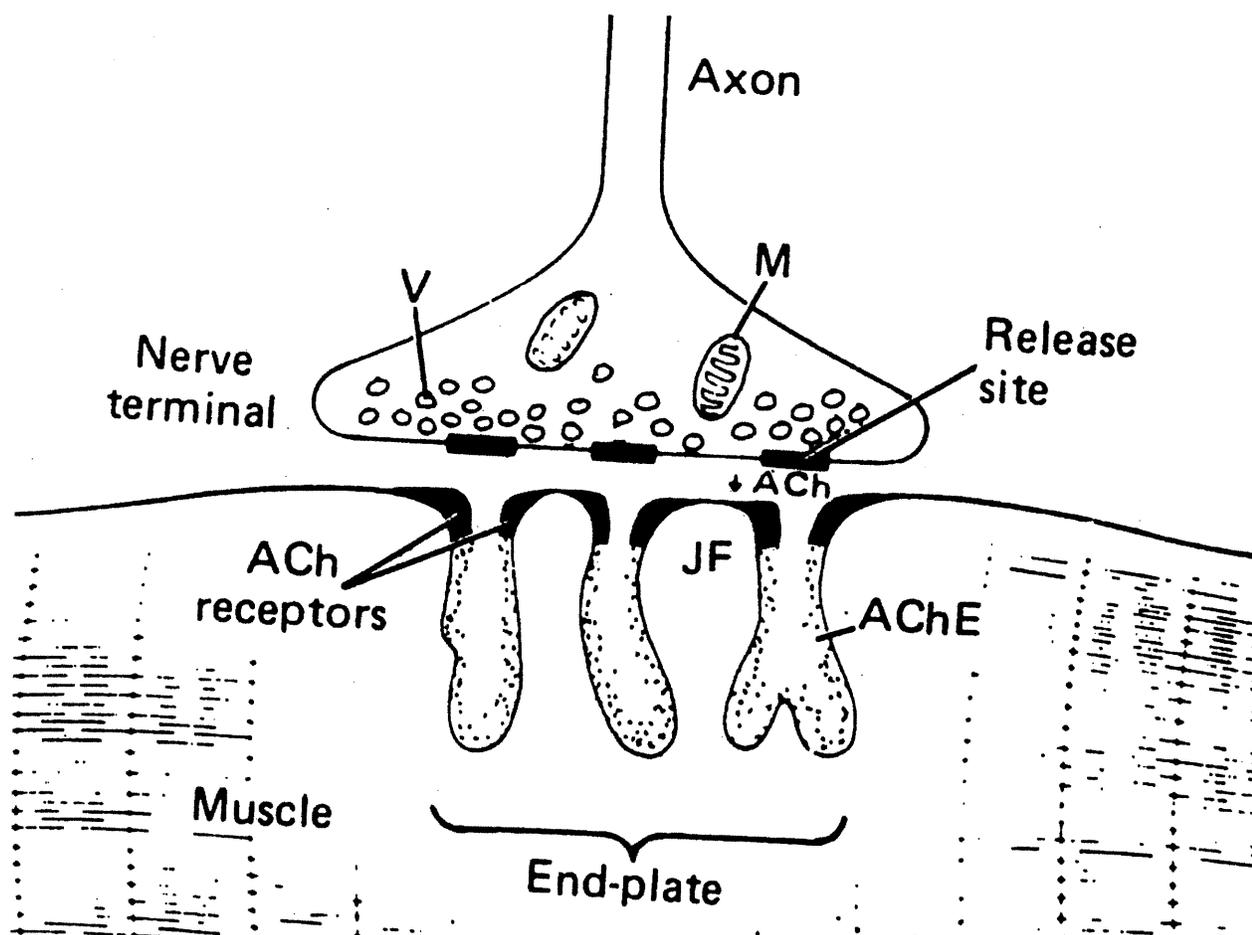
2.1.1 Événements pré-jonctionnels

La terminaison nerveuse contient un nombre impressionnant de vésicules d'environ 70 nm de diamètre qui contiennent l'Ach. Cette dernière est synthétisée dans le cytoplasme des terminaisons nerveuses à partir d'acétylcoenzyme A et de choline suite à une réaction catalysée par l'enzyme COMT (choline-O-méthyl transférase). L'acétylcoenzyme A provient des mitochondries neuronales tandis que la choline traverse la membrane pré-synaptique à l'aide d'un système de transport possédant une grande affinité pour la choline et dépendant de l'entrée de sodium (17; 124).

L'Ach est ensuite stockée dans les vésicules synaptiques (111) qu'on retrouve en grandes quantités près de la membrane synaptique. La distance entre les vésicules et le récepteur est ainsi minimisée ce qui facilite le relâchement du contenu des vésicules dans la fente synaptique (17; 111). En l'absence de stimulation nerveuse, la plaque motrice se dépolarise de 0.5 à 1.0 mV, toutes les 0.5 à 1 secondes suite à la libération aléatoire d'Ach sous forme de quanta. La superposition d'un grand nombre de potentiels miniatures forme ce qu'on appelle le potentiel de

FIGURE I

Schéma de la jonction neuromusculaire



tiré de : DrachmanDB : Myasthenia gravis. N.Engl J Med 1978; 298 : 135

plaque motrice (17; 109).

L'arrivée du potentiel d'action d'une amplitude suffisante permet l'ouverture du canal voltage-dépendant perméable au calcium (Ca^{2+}). Le Ca^{2+} passe alors du milieu extracellulaire vers l'intérieur de la terminaison nerveuse pré-synaptique et produit une phosphorylation de la synapsine 1 (96). Par la suite, la vésicule se détache du cytosquelette et migre vers les "zones actives", les sites de relâchement de l'ACh. Il y a alors exocytose de leur contenu dans la fente synaptique d'une épaisseur d'environ 50nm. L'augmentation des concentrations d'AMPC suite aux potentiels d'action semble aussi démontrer un certain effet de cette dernière sur l'exocytose des vésicules d'ACh (112).

En moins d'une milliseconde la plus grande partie du neurotransmetteur, jusqu'à 98 %, a déjà diffusé au-delà de la fente synaptique et n'agit donc plus sur la membrane de la fibre musculaire. Presque tout le reste a été détruit par l'acétylcholinesterase (AChE).

Un rétrofeedback positif permettrait à l'ACh de faciliter sa propre libération par les vésicules pré-synaptiques en se liant aux récepteurs pré-synaptiques (17).

2.1.2. Événements post-jonctionnels

Une fois libérée, l'ACh peut aller exercer son action pharmacologique sur deux types de récepteurs cholinergiques: les récepteurs muscariniques et les récepteurs nicotiniques. C'est sur ces derniers que nous concentrerons notre attention puisqu'ils constituent les récepteurs des jonctions neuromusculaires qu'on retrouve au niveau des fibres musculaires squelettiques. Ils

sont présents au niveau pré et post-synaptique, jonctionnel et extrajonctionnel.

2.2. Récepteur cholinergique nicotinique.

Les récepteurs cholinergiques nicotiques post-jonctionnels possèdent une structure pentamérique composée de cinq sous-unités de glycoprotéines formant un canal à cation chimiodépendant. Chez l'adulte, il y a deux sous-unités α identiques porteuses des sites de liaison à l'ACh et trois autres types de sous-unités (β, ϵ, δ) (99). Chez le fœtus la sous-unité ϵ n'existe pas. Dans les premières semaines de vie, la sous-unité δ disparaît et est remplacée par la sous-unité ϵ (2). Même si les deux sous-unités α ont la même séquence d'acides aminés elles représentent deux sites de liaison distincts puisqu'elles ont un environnement différent. Une des sous-unités α est entourée par β et ϵ et l'autre par δ et ϵ (93).

Le canal s'ouvre lorsque deux molécules d'ACh (ou autre agoniste) s'attachent simultanément à chacune des sous-unités α . Cette liaison entraîne un changement de conformation du canal et provoque son ouverture permettant ainsi aux cations de voyager selon leur gradient de concentration (55). Il y a alors un mouvement net vers l'intérieur des ions Ca^{2+} et sodium, qui forment la majorité des cations extracellulaires, tandis que pour sa part le potassium subit un mouvement net vers l'extérieur. Ce flux de cations dépolarise la membrane musculaire et génère, à partir d'un seuil critique d'occupation des récepteurs, le potentiel d'action de la plaque motrice. La propagation du potentiel d'action le long de la fibre musculaire et des tubules transverses aboutit à l'augmentation des concentrations intracellulaires de Ca^{2+} libéré à partir du réticulum sarcoplasmique. En présence d'une grande quantité d'ions calcium, l'effet inhibiteur du complexe troponine-tropomyosine est inhibé. Les protéines contractiles, la myosine et l'actine, peuvent

donc être activées et provoquer une contraction musculaire.

Au niveau de la synapse, un équilibre s'établit entre les concentrations libres et liées d'ACh. L'acétylcholinestérase en hydrolysant les molécules d'ACh libres vient modifier cet équilibre. Les molécules liées se dissocient alors pour rétablir un équilibre et ainsi de suite jusqu'à ce qu'il n'y ait plus assez d'ACh lié pour maintenir le canal ouvert. La plaque motrice revient à son potentiel de repos et la contraction se termine.

2.3. Récepteurs extrajonctionnels

Malgré leur nom, on retrouve les récepteurs extrajonctionnels principalement au niveau de la plaque motrice, éparpillés parmi les récepteurs jonctionnels normaux. Même si les récepteurs jonctionnels sont à la base de l'effet des relaxants musculaires chez l'adulte, les récepteurs extrajonctionnels y contribuent grandement chez l'enfant de moins de 2 ans (108). Les récepteurs extrajonctionnels sont plus sensibles aux agents dépolarisants, incluant l'ACh, que les récepteurs jonctionnels (75). Ils sont cependant moins sensibles aux antagonistes que les récepteurs jonctionnels. Les personnes présentant beaucoup de récepteurs extrajonctionnels tels les jeunes enfants et les grands brûlés sont généralement plus résistants à l'effet des bloqueurs non-dépolarisants et plus sensibles à l'effet des agonistes tels la succinylcholine et l'ACh. Suite à l'administration de relaxants musculaires dépolarisants comme la succinylcholine, ces personnes sont plus susceptibles de développer des contractions de type tétanique. Les récepteurs extrajonctionnels, comme les récepteurs jonctionnels, permettent la libération de K^+ à partir de la cellule. Les récepteurs extrajonctionnels deviennent parfois si nombreux que la quantité de K^+ relâchée lors de l'administration d'agents dépolarisants peut causer une hyperkaliémie sévère pouvant mener à des troubles de conduction cardiaque. Chez les nouveau-nés et les nourrissons

une variante spéciale de ce problème existe. À partir de la fin de la vie foetale jusqu'à l'âge d'environ deux ans, la plaque motrice contient un mélange de récepteurs jonctionnels et extrajonctionnels. Le ratio de chacun de ces deux types varie d'un individu à l'autre, de muscle en muscle et de jour en jour dépendamment de la vitesse de développement de l'enfant et de sa santé générale (7; 24; 26). Le problème des récepteurs extrajonctionnels couplé au fait que les nerfs et la plaque motrice sont encore en période de maturation rend difficile la prédiction de la réponse à la suite d'injections de relaxants musculaires chez cette population.

2.4. Marge de sécurité au niveau de la transmission neuromusculaire

L'existence d'un "*levier de sécurité*" a été pour la 1^{ère} fois soulevé par Paton et Waud en 1967 (97). Autant du côté de la quantité d'ACh relâchée que du nombre de récepteurs disponibles pour la recevoir, une marge de sécurité existe. En effet, ces deux composantes sont en quantités beaucoup plus importantes que nécessaire pour provoquer un potentiel d'action capable d'induire une contraction musculaire. Plus de 75% des récepteurs doivent être inactivés avant de pouvoir constater une diminution dans la réponse musculaire. Par contre, au-delà de cette marge de sécurité, un faible changement dans l'occupation des récepteurs est tout de suite détectable sur la réponse musculaire et ce, en peu de temps (97; 121). La jonction neuromusculaire n'étant pas encore mature chez les nouveau-nés, ces derniers auraient une marge de sécurité plus faible.

La technique dite d'apprêtage (PRIMING) est basée sur ce principe et permet de réduire le laps de temps entre l'injection d'un BNM et son début d'action. Cette technique consiste en l'administration d'un "bolus", c'est-à-dire, l'injection rapide d'une dose permettant d'occuper une majorité de récepteurs (ou la marge de sécurité) et par la suite de réduire la dose ou l'infusion à administrer. Cette technique est particulièrement utile au moment d'intuber un patient (33).

2.5. Suivi de la fonction neuromusculaire

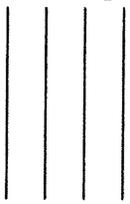
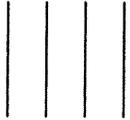
La sensibilité interindividuelle aux BNMs varie beaucoup (64; 105). Le degré de bloc neuromusculaire est aussi appelé à changer en fonction du déroulement de l'opération. Il est donc important de pouvoir mesurer le degré de bloc à tout moment. Ceci peut même s'avérer primordial à la fin d'une chirurgie afin d'évaluer la présence d'une paralysie résiduelle. Tout au long de la chirurgie, un stimulateur neuromusculaire permet de suivre l'intensité du bloc musculaire et d'ainsi faciliter la modification de la vitesse d'infusion ou du degré de bloc musculaire souhaité en fonction des interactions médicamenteuses qui pourraient affecter l'effet des bloqueurs et des pathologies/conditions opératoires qui pourraient influencer la transmission nerveuse ou réduire l'élimination du médicament (54; 82; 92). Tableau I.

2.5.1. Train de quatre

Le test le plus utilisé afin de suivre la fonction neuromusculaire est le train-de-quatre. Ce dernier a l'avantage de ne pas nécessiter de valeur de contrôle afin de pouvoir interpréter les résultats (5; 73). Il est plus sensible que la méthode du "single twitch" et moins douloureux que la stimulation téτανique. Cependant, il ne peut être utilisé pour suivre la fonction neuromusculaire lors de blocs très profonds (pas de T1!) et il n'est pas non plus très sensible afin d'évaluer l'efficacité du renversement d'un bloc.

Quatre stimuli supramaximaux d'une fréquence de deux Hz sont appliqués au niveau du nerf cubital du poignet toutes les 0.5 secondes pendant deux millisecondes. La contraction de l'abducteur du pouce est alors mesurée. Ce couple *muscle-nerf* est idéal puisqu'un seul nerf

TABLEAU I
REPONSE MUSCULAIRE AUX DIFFERENTES TECHNIQUES DE STIMULATION
UTILISEES AFIN DE SUIVRE LA RELAXATION MUSCULAIRE PROVOQUEE PAR
DIFFERENTS TYPES DE BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES

Sans bloqueur	Bloc dépolarisant		Bloc non-dépolarisant
	Phase I	Phase II	
Train de quatre 	Constant mais diminué 	S'affaiblissant 	S'affaiblissant 

Tiré de : Morgan GE, Mikhail MS : Clinical Anesthesiology. Appleton & Lange, 1992.

moteur innerve un seul muscle (5). Cependant, le nerf tibial postérieur fut utilisé pour notre projet afin de laisser les bras libres dans l'éventualité où la canule n'aurait pu être installée correctement dans l'une des artères radiales. Lorsqu'on stimule le nerf tibial postérieur, la réponse des fléchisseurs et des abducteurs halucis du gros orteil est semblable à celle du muscle du pouce (39) Figure II.

Chaque séquence de stimuli (train) est ensuite répétée toutes les 10 à 12 secondes afin d'éviter le cumul de réponse évoquée par la première série de stimuli (39; 73). Chacun des stimuli provoque une contraction du muscle qui se traduit au niveau de l'EMG par l'apparition de quatre twitch (T1 à T4). L'amplitude va en décroissant du premier twitch (T1) au quatrième (T4). Pour évaluer le bloc musculaire, on calcule le ratio de la dernière réponse sur la première. La réponse obtenue avant l'administration du BNM équivaut à 1.0 ou à un bloc de 0%. Idéalement, la réponse à chaque stimulus devrait alors être la même.

L'amplitude du T4 commence à diminuer lorsqu'il y a de 70 à 75% de bloc. Le T4 disparaît complètement à 80% de bloc. La disparition du T3 correspond à 85% de bloc, celle du T2 à environ 90% et près de 95% lorsque le T1 n'est plus visible. La récupération se fait en sens inverse (73; 122).

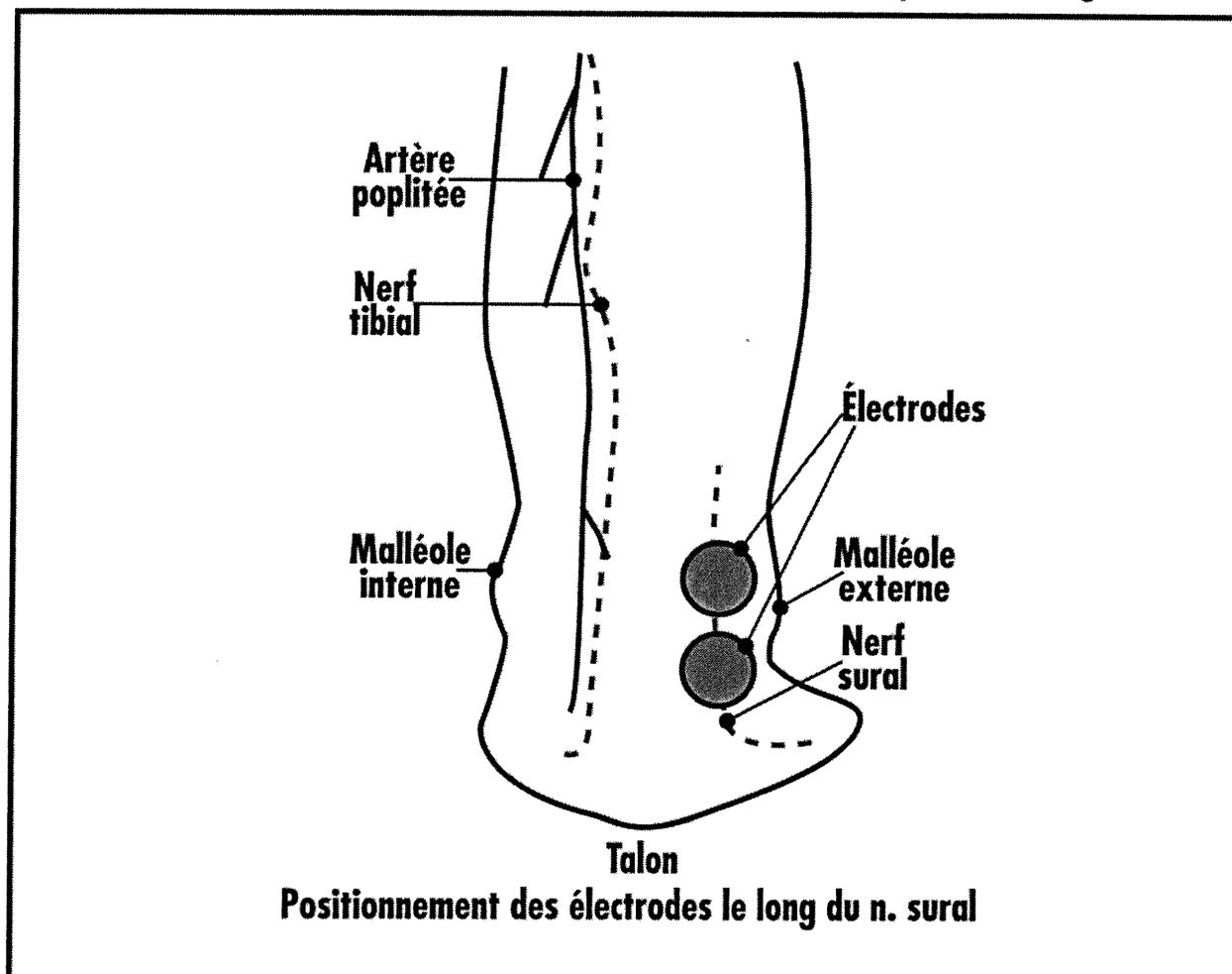
2.5.2. Suivi du bloc neuromusculaire et température

La température influence la méthode de mesure du twitch. Même à température normale une différence existe entre la mesure du twitch par l'électromyogramme (réponse électrique) et celle faite par mesure mécanique (force de contraction) (66). Une bonne corrélation existe entre ces deux méthodes lorsque les réponses sont enregistrées à partir d'un même muscle à température

FIGURE II

EVALUATION DE LA CURARISATION : REPONSE DES FLECHISSEURS ET DES
ABDUCTEURS HALUCIS DU GROS ORTEIL SUITE A LA STIMULATION DU NERF
TIBIAL POSTERIEUR

Réponse : muscle fléchisseurs halucis du gros orteil - flexion plantaire du gros orteil



normale. L'hypothermie vient cependant brouiller cette corrélation (41-43), c'est pourquoi, il est recommandé d'envelopper le membre sur lequel sont installées les électrodes servant à mesurer la fonction neuromusculaire pour s'assurer que la température soit maintenue au-dessus de 32°C et ainsi éviter les biais qui pourraient interférer entre la mesure "vraie" et celle observée due aux modifications causées par le changement de température au niveau de la peau (114).

Durant l'hypothermie, l'électromyogramme indique une augmentation du potentiel d'action. Buzello observa une augmentation du signal de l'EMG à une température de 26°C alors qu'il observait une diminution de la réponse mécanique du twitch à la même température (20). L'augmentation du potentiel d'action de l'EMG secondaire à l'hypothermie serait en fait une prolongation du signal plutôt qu'une réelle augmentation de l'amplitude des pics enregistrés (40). On peut donc en conclure que l'hypothermie facilite la transmission neuromusculaire au point de vue électrique tandis qu'il réduit la contractilité mesurée de façon mécanique (20).

Plusieurs études ont été réalisées dans des conditions d'hypothermie. Certaines se sont même penchées sur l'effet direct du froid au niveau du muscle sans utilisation de bloqueurs neuromusculaires (20). Même en l'absence de tout relaxant musculaire, on observe une diminution de la tension du twitch de l'ordre de 10 à 15% pour chaque diminution de 1°C au niveau des abducteurs pileux ou de la température centrale (56; 57). Cependant le "twitch" reste stable jusqu'à une température d'environ 32°C au niveau de la peau (correspondant à une température au niveau du muscle de 34.5°C), puis il diminue de façon linéaire avec la chute de température (43).

Un refroidissement au niveau local diminue le twitch enregistré au niveau du muscle mais de

façon moins prévisible que lors d'un refroidissement au niveau central puisque le gradient qui existe entre la température au niveau de la peau, des tissus sous-cutanés et des muscles est moins fiable. En 1991, Ericksson a observé une diminution de la tension du twitch de 20% lorsque la température musculaire était réduite à 30.8°C et de près de 80% lorsque cette dernière était ramenée à 27°C (43). Heier, dans des expériences similaires réalisées quelques années auparavant avait démontré des diminutions de tension de twitch un peu moins spectaculaires, soit une diminution de 20-25% lorsque la température descendait à 33°C et de 35-40% lorsque la température diminuait jusqu'à 18°C. Ericksson explique cette différence par la méthodologie utilisée par Heier ainsi que par l'utilisation de gaz anesthésiants et la grande variabilité intersujets obtenue par cet auteur. Lors d'un refroidissement régional, comme par exemple au niveau du bras seulement, la diminution du twitch semble moindre que lors d'un refroidissement central mais ce biais serait dû à la différence de température entre le muscle profond et le muscle de surface dans lequel est plantée l'aiguille qui sert à mesurer la température.

Il est reconnu que l'induction de l'anesthésie est associée à une vasodilatation périphérique et à un transfert de chaleur des tissus profonds vers les tissus périphériques. Ce transfert de chaleur peut facilement faire augmenter la température au niveau du bras de 2°C et même de 4.5°C durant les 30 premières minutes si on isole le membre de l'air ambiant. Cette augmentation de température explique l'augmentation du twitch observée au cours des premières minutes. Afin d'obtenir une valeur de base adéquate il faut donc attendre pendant une période de stabilisation suffisamment longue pour s'assurer que le transfert de chaleur n'influence plus la réponse qu'on obtient (67; 68).

Les opinions divergent quant à la corrélation possible entre la température au niveau du muscle et

celle au niveau de la peau (43; 56; 57). Par contre, l'unanimité semble faite en ce qui a trait à un coefficient de corrélation entre les températures mesurées au niveau central et celles mesurées au niveau du muscle.

Durant notre étude la température des patients était suivie au niveau du naso-pharynx, du rectum et de la peau.

3. Pontage cardio-pulmonaire

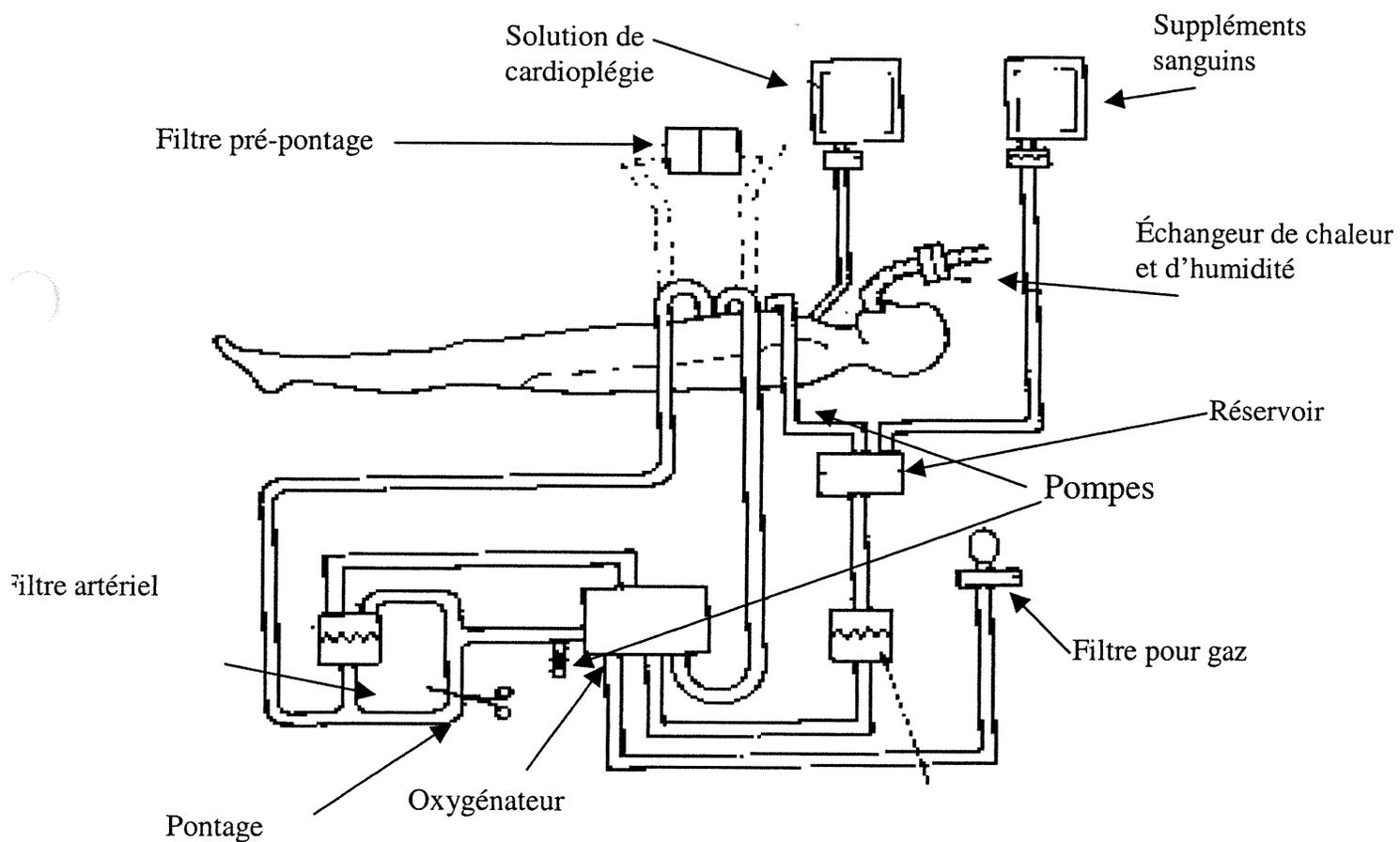
Le pontage cardio-pulmonaire est une procédure opératoire utilisée lorsqu'une chirurgie corrective du cœur est nécessaire. Après héparinisation du sang, on dévie le flot sanguin à partir de la veine cave jusqu'à l'appareillage qui maintiendra les fonctions cardiaques et respiratoires de façon artificielle par un mécanisme de pompes et d'oxygénateur. Le sang est ensuite retourné au niveau de l'aorte ascendante ou de l'artère fémorale selon un débit sanguin non pulsatile. Cette procédure se déroule habituellement sous hypothermie. La baisse de température permet de réduire le métabolisme basal et la consommation d'oxygène et ainsi d'augmenter la résistance des tissus, principalement ceux du cerveau, à l'ischémie. Figure III.

3.1. Aspects techniques du pontage cardio-pulmonaire

3.1.1. Les pompes

Les pompes fournissent un débit constant peu importe l'augmentation ou la diminution de la résistance. Le débit, ou vitesse de perfusion, se mesure en litre par minute. Puisqu'un bris peut survenir, cette pompe peut aussi être activée manuellement.

FIGURE III
SCHEMA DE L'APPAREILLAGE UTILISE LORS D'UN PONTAGE CARDIO-PULMONAIRE



tiré de: Haw MP, Elliott: Filtration in paediatric cardiac surgery; Cardiopulmonary Bypass in Neonates, Infants and Young Children, 1994.

3.1.1.1. Débit pulsatile ou non

L'utilisation d'un débit pulsatile ou régulier est un sujet controversé. Le débit pulsatile, plus physiologique, optimiserait la perfusion des organes tandis que le débit non-pulsatile diminuerait les risques d'embolie (117). À débit équivalent, le flot pulsatile diminuerait la résistance vasculaire, augmenterait l'échange d'oxygène et réduirait l'accumulation d'acide lactique. Certaines études ont même démontré que le débit pulsatile réduirait la sécrétion d'hormone anti-diurétique et améliorerait le débit urinaire lors du pontage (113). Malheureusement, un problème physiologique et technique diminue l'attrait de ce type de débit. En effet, pour utiliser cette forme de débit, la pression de réentrée dans l'aorte ascendante doit être plus élevée que lors de l'utilisation d'un débit constant afin d'obtenir un débit moyen identique. La propulsion plus rapide du sang augmente les risques d'hémolyse, de décollement de plaques d'athérome, de déchirement de l'aorte et de déplacement de la canule par laquelle le sang est remis en circulation. Pour toutes ces raisons et puisque de très bons résultats sont tout de même obtenus à partir d'un débit non-pulsatile, cette technique est encore majoritairement utilisée.

3.1.2.. *L'oxygénateur*

Afin de pouvoir pratiquer une chirurgie sur le cœur, le flot sanguin doit être dévié de celui-ci durant l'opération. Cela entraîne par le fait même une déviation du flot sanguin au niveau des poumons. L'oxygénateur devient donc indispensable afin d'oxygéner les tissus et d'assurer leur survie pendant le déroulement de l'opération. Le principe de base des oxygénateurs est "l'échange gazeux". De manière à réduire l'hémolyse due aux traumatismes provoqués par des bulles d'air ainsi que la dénaturation des protéines, on utilise une fine membrane de silicone pour séparer la phase gazeuse du sang. L'échange des gaz se fait donc à travers cette pellicule selon les gradients de concentration.

3.1.3. Circuit cardio-pulmonaire

Une panoplie d'appareils et de mécanismes sont nécessaires au déroulement d'une chirurgie lors d'un pontage cardio-pulmonaire. Les principaux sont décrits ci-dessous.

3.1.3.1. Retour veineux:

Le drainage du sang se fait du patient à la machine.

3.1.3.2. Réservoir veineux

Le réservoir prévient l'infiltration d'air dans la machine et donc la perfusion ou la mise en circulation de bulles d'air dans les vaisseaux sanguins du patient. Le niveau de ce réservoir ne doit jamais descendre trop bas. Certains médicaments peuvent être ajoutés à ce niveau.

3.1.3.3. Échangeur de chaleur

L'échangeur de chaleur permet d'obtenir divers niveaux d'hypothermie et de les maintenir lors du CPB. Peut aussi servir au réchauffement progressif du sang par la suite.

3.1.3.4. Pompe péristaltique (Roller Pump)

Maintient la pression au niveau du système de manière à ce que le sang soit réinjecté au patient à la pression désirée. La pression artérielle lors du PCP ne doit jamais diminuer en dessous de 50 mmHg lorsque la température est maintenue aux alentours de 37°C. En deçà de cette limite, la perfusion cérébrale est compromise. En hypothermie, la pression artérielle peut cependant être plus faible. Pour ce qui est de la limite supérieure, les risques augmentent linéairement et dangereusement au-dessus de 150 mmHg. On préfère généralement maintenir la pression autour de 70-80 mmHg (61).

3.1.3.5. Solution de cardioplégie

La solution de cardioplégie est une solution chimique à haute teneur en potassium utilisée pour arrêter temporairement le cœur durant une chirurgie. Cette solution peut être ajoutée directement dans les artères coronaires à la base de l'aorte ou bien directement dans le sinus coronaire et les veines du ventricule droit. La solution de cardioplégie est utilisée principalement pour refroidir le cœur ainsi que pour diminuer sa demande en oxygène.

3.1.3.6. Remplissage de l'oxygénateur

Deux sortes de solution "d'amorçage" sont utilisées; à base de sang ou à base de solutions synthétiques. La solution finale doit avoir un contenu en électrolytes et une osmolarité semblables à ceux du sang (solution de Ringer). Les solutions non-sanguines sont utilisées de façon régulière chez l'adulte. Cela permet de diminuer les problèmes inhérents à l'utilisation de sang (disponibilité, contamination, ...), de réduire la viscosité du sang (important lorsqu'on est en hypothermie puisque la viscosité est inversement proportionnelle à la température) et de diminuer les problèmes d'hémolyse. Généralement, aucune complication n'est associée à l'utilisation de solution "d'amorçage" non-sanguine. Le volume utilisé varie habituellement entre 1500cc et 2500cc chez l'adulte.

Chez l'enfant, les solutions de remplacement à base de sang sont plus souvent utilisées afin d'éviter une trop forte diminution de l'hématocrite. Le sang peut être utilisé seul ou conjointement avec des solutions de réhydratation et de remplacement. L'Hôpital de Montréal pour Enfants utilise comme solution d'amorçage un mélange de dérivés sanguins, du Normosol-RTM ainsi que du bicarbonate de sodium pour ajuster le pH. La quantité de solution utilisée dépend principalement du poids de l'enfant, de l'hématocrite recherché et de l'hématocrite préopératoire du patient (63; 98). Durant notre étude, un volume variant de 800cc à 1250cc fut

utilisé. Il est à noter que l'hématocrite normal chez le nourrisson est inférieur à celui de l'adulte. Il atteint un minimum d'environ 30% vers l'âge de 4 mois (77).

3.2. Hémodilution

L'hémodilution est un processus étroitement lié au pontage cardiopulmonaire. Le volume servant à l'hémodilution sera plus ou moins important en fonction de l'hématocrite recherché ainsi que de la température à laquelle se déroule l'opération. Plus l'hématocrite est bas, moins le pourcentage d'oxygène transporté sera élevé. Cette diminution du transport d'oxygène doit donc être compensée par une augmentation du débit sanguin qui est rendue possible grâce à la réduction de la viscosité du sang. L'hématocrite varie généralement entre 5 et 30% selon la chirurgie. L'hémodilution permet aussi lors du PCP de maintenir un débit sanguin suffisant au niveau de la microcirculation, d'éviter l'utilisation de transfusions sanguines, d'optimiser la perfusion des tissus cérébraux et de réduire les risques de microembolies.

L'hémodilution amène des modifications importantes au niveau pharmacocinétique. L'hémodilution immédiate causée par le remplissage du volume mort de l'appareillage s'accompagne d'une diminution proportionnelle des concentrations médicamenteuses. La dilution peut diminuer la concentration totale du médicament mais elle peut aussi augmenter sa fraction libre et donc son action. En effet, si les concentrations de protéines plasmatiques chutent et que la concentration sanguine du médicament chute aussi, il peut y avoir redistribution du médicament et dissociation de celui-ci des protéines. L'augmentation des concentrations libres du médicament peut ainsi accélérer son élimination pour les médicaments ayant une élimination rénale importante puisque la portion liée n'est pas filtrée par les reins. Les médicaments ayant une élimination hépatique tel le vécuronium sont en principe moins affectés.

Les médicaments sont affectés différemment selon leur volume de distribution. L'hémodilution a moins d'impact sur ceux présentant un volume de distribution important. Il y aura d'abord une baisse rapide des concentrations puis un retour à la normale, à mesure que le médicament qui était accumulé dans les tissus périphériques, réintègrera le compartiment vasculaire.

La distribution et le métabolisme des médicaments sont aussi influencés par les effets hémodynamiques du PCP lors d'hypothermie. La diminution de la viscosité amène une importante diminution de la résistance vasculaire périphérique. Il y a alors redistribution du débit sanguin vers les muscles et les organes internes. Le flot hépatique est cependant diminué de 30 à 40%, et ce, même en période de réchauffement après le PCP (16; 83). Une diminution de la clairance des médicaments métabolisés au foie est donc à prévoir ainsi qu'un temps de demi-vie prolongé. On peut par ailleurs s'attendre à une diminution semblable du débit sanguin au niveau des reins mais les études sur ce sujet sont contradictoires (16; 78).

3.3. Séquestration des médicaments lors de pontage cardiovasculaire

3.3.1. Corps humain

Certains médicaments peuvent s'accumuler dans les poumons avant la procédure chirurgicale et réintégrer le compartiment vasculaire à la fin du pontage, menant ainsi à une augmentation significative des concentrations au moment de la reperfusion des poumons. Les médicaments basiques et liposolubles sont plus sujets à ce phénomène. L'arrêt de la circulation au niveau des poumons peut aussi causer une augmentation des Cpss avec une même dose de médicament par

réduction du Vd. L'hypothermie peut quant à elle provoquer une séquestration des BNMs au niveau des muscles ainsi qu'une diminution de leur clairance en diminuant la perfusion d'un large lit vasculaire. Cela contribue à la potentialisation de l'effet des BNMs lors de l'hypothermie.

3.3.2. Circulation extracorporelle

Il peut aussi y avoir une séquestration extracorporelle du médicament par adsorption et adsorption des médicaments sur les parois des tubes à travers desquels le sang circule. La quantité totale séquestrée dans la tubulure sera alors fonction du type de pompe ou d'oxygénateur, de la longueur des tubes et du pH. C'est en grande partie la forme non-ionisée qui se fixe sur les parois. Ce phénomène est négligeable pour les BNMs qui sont des molécules fortement ionisées.

3.4. Hypothermie

L'utilisation d'hypothermie lors d'une chirurgie n'est pas récente. Durant la guerre de 1812 confrontant l'armée française de Napoléon à l'armée russe, un chirurgien français, Baron de Larrey, utilisa la glace afin de diminuer la douleur associée à l'amputation (38; 52). Par la suite, plusieurs expériences utilisant le froid furent réalisées mais c'est Bigelow en 1950 qui contribua le plus aux connaissances qu'on avait jusqu'alors sur les propriétés thérapeutiques du froid (15). Il démontra qu'avec une anesthésie permettant de contrôler les frissons et de diminuer l'augmentation du tonus musculaire due au froid, les besoins en oxygène diminuent de façon presque linéaire à mesure que l'on abaisse la température. En 1953, pour la première fois on utilisait l'hypothermie lors d'une chirurgie cardiaque en immergeant le patient dans l'eau glacée

afin de permettre l'arrêt temporaire de la circulation sanguine. Plus tard, ces données furent confirmées par Lewis (76).

Les applications de l'hypothermie lors de chirurgies ont évolué parallèlement aux progrès techniques du PCP, ces deux éléments étant intimement reliés.

L'hypothermie permet aussi, conjointement à la solution de cardioplégie, d'éviter un réchauffement du myocarde durant l'opération et d'ainsi augmenter la protection du cœur. On doit cependant noter que la plus importante diminution de la consommation d'oxygène se fait suite à l'arrêt du cœur et non suite à la baisse de température (98). Un arrêt cardiaque en hypothermie nécessite 95% moins d'oxygène qu'un cœur en fonctionnement normal tandis qu'un arrêt cardiaque à température normale permet de diminuer la consommation d'oxygène de 90%. (19). Cette mince différence dans la consommation d'oxygène est sans importance lors d'un court laps de temps mais demeure primordiale lors d'un arrêt prolongé de la circulation sanguine (86; 94).

L'hypothermie affecte de différentes façons l'effet des BNMs et est probablement le facteur ayant le plus d'impact sur ces derniers lors du PCP. Elle affecte aussi directement la conduction nerveuse. Les mécanismes impliqués comprennent une diminution du relâchement de l'ACh au niveau de la plaque motrice, une baisse de la mobilisation des vésicules pré-synaptiques contenant l'ACh, une réduction de la liaison de l'ACh à ses récepteurs post-synaptiques, une réduction des contractions et de la tension musculaires ainsi qu'une modification de la dégradation et du métabolisme des BNMs. La potentialisation paradoxale enregistrée au niveau de l'électromyogramme pourrait s'expliquer par une facilitation du relâchement des

neurotransmetteurs pré-synaptiques ainsi que par une augmentation de la sensibilité de la membrane post-jonctionnelle de ces derniers (120).

Le métabolisme des BNM est aussi directement affecté car la baisse de température réduit l'apport sanguin au niveau du foie (mesuré par la clairance de vert d'indocyanine) et des reins en plus de diminuer l'activité des enzymes hépatiques et rénales (1). La vitesse des processus non-enzymatiques est cependant moins affectée par l'hypothermie. L'effet combiné du froid et du PCP contribue à diminuer de 30 à 48 % le débit sanguin hépatique réduisant ainsi l'excrétion biliaire du vécuronium (69).

Les complications résultant de l'hypothermie comprennent les modifications de la cascade de coagulation du sang, une vasoconstriction périphérique, une acidose métabolique et la diminution de la contractilité des fibres musculaires du cœur. La plus grave complication demeure l'arythmie qui peut mener à une fibrillation auriculaire mortelle. Les aspects bénéfiques tels la diminution du métabolisme de base et l'augmentation de la tolérance du cerveau et du cœur à l'ischémie surpassent les risques encourus.

3.5. Effets globaux d'un pontage cardio-pulmonaire sur la pharmacocinétique des bloqueurs neuromusculaires

Lors d'un PCP, les BNM, qui ont un faible volume de distribution, subissent dans un premier temps une diminution de leur concentration causée par l'hémodilution. Selon l'importance du volume d'apprêtage (priming volume), la chute des Cpss sera plus ou moins importante mais nécessitera tout de même une augmentation de la vitesse d'infusion dans la plupart des cas. Par la

suite, la baisse de température amène une diminution progressive des besoins et donc de la vitesse d'infusion. La diminution de la redistribution inter-compartmentale des médicaments provoquée par l'hypothermie peut aussi engendrer une réduction du Vd menant à des concentrations plus élevées qu'à température normale (74). Parallèlement, on assiste à une diminution de la contractilité musculaire suite au débalancement électrolytique (Mg^{2+} et Ca^{2+}) causé par le PCP. Il semblerait aussi y avoir une augmentation de la fraction libre des bloqueurs causée par la baisse des protéines plasmatiques et ce malgré une réduction des concentrations totales de médicament due à l'hémodilution.

La baisse de température n'affecte pas tous les BNMs de la même façon, même si la plupart d'entre eux voient leur durée d'action prolongée lors d'un PCP. L'hypothermie semble atténuer le bloc neuromusculaire provoqué par l'alcuronium, la d-tubocurarine et le pancuronium tandis qu'elle semble augmenter celui provoqué par le rocuronium, le vécuronium et l'atracurium (21; 22; 30; 50; 51; 62; 106)

La prolongation de la durée d'action des BNMs dépend évidemment de la température à laquelle se déroule le pontage mais aussi de leur type de métabolisme. L'hypothermie réduit l'apport sanguin au niveau du foie (mesuré par la clairance de vert d'indocyanine) et des reins en plus de diminuer l'activité des enzymes hépatiques et rénales (1). La vitesse des processus non-enzymatiques est moins affectée par l'hypothermie. L'effet combiné du froid et du PCP contribue à diminuer de 30 à 48 % le débit sanguin hépatique réduisant ainsi l'excrétion biliaire du vécuronium (69). Selon leur mécanisme d'élimination, les bloqueurs seront plus ou moins affectés. L'extraction hépatique étant un mécanisme "température-dépendant" les BNMs tels que le vécuronium sont plus affectés. Les bloqueurs ayant un métabolisme hépatique plus

important voient leur demi-vie d'élimination augmenter d'avantage.

La clairance rénale est affectée dans une moindre mesure. Le PCP sous hypothermie diminue le flot sanguin rénal et la clairance à la créatinine mais pas nécessairement la clairance rénale des BNMs. En effet, la diminution de la clairance hépatique résulte en une augmentation des quantités de médicaments disponibles pour la filtration rénale. L'augmentation de la fraction libre du médicament provoquée par l'hémodilution favorise aussi l'augmentation de la filtration rénale de même que la réabsorption tubulaire. L'hypothermie semble donc diminuer la clairance hépatique des BNMs alors que la clairance rénale demeure peu affectée et même légèrement augmentée. Lorsque les BNMs sont administrés en infusion, on peut s'attendre à une augmentation des concentrations sériques suite à la diminution de leur clairance ainsi qu'à un changement dans la redistribution corporelle du médicament.

Vers la fin de la procédure, alors que la température est tranquillement ramenée à la normale suite à l'arrêt de la circulation extracorporelle, les doses requises de relaxants musculaires augmentent de nouveau mais demeurent plus faibles qu'en période pré-PCP. Cette observation s'explique par la persistance d'un écart de température entre les différentes parties du corps. Puisque le foie est mieux perfusé que les muscles, il se réchauffe plus rapidement. L'extraction hépatique augmente donc et diminue ainsi les concentrations de BNMs. Durant cette phase initiale de réchauffement les muscles sont encore en hypothermie et restent plus sensibles aux BNMs malgré le retour à la normale du métabolisme de ces derniers.

Certains biais peuvent aussi venir se glisser dans l'évaluation des modifications cinétiques et dynamiques reliées au PCP. L'utilisation de gaz anesthésiants en est un bon exemple. Une étude a

démontré que leur solubilité dans le sang augmente à mesure que la température diminue ce qui peut augmenter leur concentration au niveau des muscles. Une plus grande concentration de gaz anesthésiques au niveau du muscle pendant l'hypothermie pourrait donc contribuer à potentialiser le bloc observé lors d'opération nécessitant leur emploi (37; 79). Afin d'éviter ce biais, aucun gaz anesthésiant ne fut utilisé durant notre étude.

Comme on peut le constater, la pharmacocinétique des médicaments utilisés durant les CPB se déroulant sous hypothermie reste difficile à prévoir. Il est délicat d'isoler les effets propres à l'hypothermie de ceux liés à la multitude d'éléments qui peuvent entrer en ligne de compte lors de ce type d'opération. Les principaux facteurs influençant la cinétique des médicaments semblent être les composants de l'oxygénateur, les caractéristiques physico-chimiques du médicament, le déroulement de l'opération sous flot pulsatile ou flot régulier et la présence d'hypothermie.

Tableau II.

Malgré tous les progrès réalisés au cours des dernières années, il reste difficile d'identifier clairement le rôle de chacun des facteurs en jeu sur la PK des BNMs lors d'un PCP sous hypothermie.

TABLEAU II
ALTERATIONS POSSIBLES DE LA DISPOSITION DES MEDICAMENTS CAUSEES PAR LES
CHANGEMENTS PHYSIOLOGIQUES INDUITS PAR LE PONTAGE CARDIOPULMONAIRE

Paramètres Pharmacocinétiques	Changements Physiologiques	Modifications escomptées
Absorption	Hypotension et changement du débit sanguin	Diminution et retard de l'absorption
Distribution	Séquestration au niveau des poumons	Diminution du volume de distribution; redistribution lors de la reperfusion
	Hypotension et changement du débit sanguin	Diminution du volume de distribution
	Hémodilution et diminution de la concentration des protéines plasmatiques	Augmentation du volume de distribution
	Augmentation des glycoprotéines α_1	Diminution du volume de distribution
Élimination hépatique	Diminution du débit sanguin hépatique	Diminution de la clairance des médicaments débit-dépendants
	Diminution de la concentration des protéines plasmatiques	Augmentation de la clairance des médicaments ayant une élimination dépendante de la fraction libre du médicament
	Hypothermie, diminue fortement le débit sanguin hépatique	Diminution de la clairance intrinsèque
Élimination rénale	Hypotension et diminution du débit sanguin	Diminution du transport actif au niveau du tubule
	Diminution de la concentration des protéines plasmatiques	Augmentation de la filtration glomérulaire
	Changement du pH et du volume de filtration	Changements de la réabsorption au niveau du tubule

4. LES BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES

Deux types de bloqueurs neuromusculaires existent : les bloqueurs non-dépolarisants et les bloqueurs dépolarisants. Quoique très différents, ils partagent certaines propriétés comme le fait d'être inactifs lorsqu'administrés par voie orale. Étant hautement polaires, ils ne peuvent traverser les membranes et donc être absorbés. Leur emploi en chirurgie cardiaque est essentiel pour diminuer la consommation d'oxygène par les tissus pendant l'arrêt de la circulation sanguine et permettre aux chirurgiens d'accéder au site de chirurgie tout en prévenant les mouvements du diaphragme.

4.1. Les bloqueurs neuromusculaires non-dépolarisants

La succinylcholine est le seul représentant de la classe des bloqueurs dépolarisants. Elle agit comme agoniste partiel de l'ACh en se fixant de façon plus prolongée que cette dernière aux sous-unités α des récepteurs nicotiniques. Cette liaison aux récepteurs entraîne l'ouverture du canal ionique et la dépolarisation de la plaque motrice. Étant donné qu'elle n'est pas hydrolysée par l'AchE dans la fente synaptique, elle resterait liée aux récepteurs plus longtemps que l'Ach, ce qui aurait pour effet l'inactivation de la membrane post-synaptique et une paralysie flasque du muscle ce qui empêche la stimulation par d'autres influx nerveux (bloc de phase 1).

Une repolarisation graduelle s'ensuit. Le bloqueur agit alors comme un antagoniste et empêche une nouvelle dépolarisation (bloc de phase 2). Une paralysie flasque s'installe. Ce phénomène serait dû à une forme de désensibilisation des récepteurs.

4.2. Les bloqueurs neuromusculaires non-dépolarisants

La deuxième catégorie de BNMs, les bloqueurs non-dépolarisants, comprend tous les autres bloqueurs dont le vécuronium (Norcuron[®]). Les agents non-dépolarisants agissent comme antagonistes compétitifs et se lient aux récepteurs nicotiniques empêchant la dépolarisation de la plaque motrice (17). La liaison à une seule des sous-unités α est suffisante pour empêcher l'ouverture du canal ionique et la dépolarisation de la plaque motrice. À forte dose, le vécuronium peut même pénétrer à l'intérieur des canaux ioniques et les bloquer en plus de compétitionner avec l'Ach.

En général, les BNMs ont une courbe de distribution biexponentielle à partir du compartiment plasmatique qui se caractérise par une phase de distribution rapide suivi d'une phase d'élimination plus lente. Leurs métabolites sont pour la plupart dépourvus d'activité pharmacologique.

Leur haut taux d'ionisation ne leur permet pas de traverser les membranes cellulaires. Ils ont donc un volume de distribution variant de 80-140 ml/kg, ce qui est inférieur au volume extracellulaire ou encore légèrement supérieur à l'espace vasculaire (91). Une proportion de 30 à 60% des BNMs se lie aux protéines plasmatiques, plus particulièrement à l'albumine (59).

Les bloqueurs non-dépolarisants se classent en deux grandes catégories: ceux appartenant au groupe stéroïdien, et ceux appartenant à la famille des benzyloquinoléines. Nous couvrirons plus particulièrement les caractéristiques du groupe stéroïdien dont fait partie le vécuronium.

4.2.1. Dérivés stéroïdiens

Cette famille de bloqueurs non-dépolarisants compte parmi ses rangs des BNMs tels que le vécuronium, le pancuronium, le rocuronium et le pipecuronium. Ils sont majoritairement éliminés au niveau du foie, exception faite du pipecuronium dont 60% de l'élimination est rénale. L'élimination biliaire étant différente chez les jeunes enfants, l'utilisation d'un bloqueur neuromusculaire de ce groupe rend l'évaluation des niveaux sanguins plus difficile à prédire et complique l'ajustement des doses.

4.2.2. Dérivés benzylisoquinoléines

C'est dans cette famille que l'on retrouve le cisatracurium ainsi que le doxacurium, le mivacurium et l'atracurium. Leur élimination est rénale mais quelques uns d'entre eux présentent une élimination particulière. Le mivacurium est éliminé via les cholinestérases plasmatiques tandis que l'atracurium et le cisatracurium subissent une dégradation d'Hoffman (pH et température dépendant). Le principal désavantage de ce groupe de BNMs est leur propension à produire une libération d'histamine qui peut mener à une instabilité cardiovasculaire. Cependant, les derniers de cette famille tels le cisatracurium et le mivacurium ne présentent pas ce problème.

5. Pharmacologie du vécuronium

La structure chimique du vécuronium (Norcuron[®]) est la suivante : 1-[(2-beta, 3-alpha, 5-alpha, 16beta, 17beta)-3, 17-bis (acetyl-oxy)-2-(1-piperidiny)-androstan-16-yl]-1-methylpiperidinium bromide. Voir figure IV. Le vécuronium est un homologue monoquaternaire (alors que la plupart des autres agents curarisants possèdent 2 radicaux ammonium quaternaire) du pancuronium sur lequel l'atome d'oxygène fixé au C17 a été substitué par un atome d'hydrogène. À dose

équipotente, son effet curarisant est similaire et même légèrement supérieur à celui du pancuronium. Il possède une durée d'action plus courte ainsi qu'un début d'action et une clairance plasmatique plus rapides que ce dernier et par le fait même un temps de récupération plus court (4; 28; 45). Ces différences entre les deux BNMs peuvent s'expliquer par une redistribution plus rapide du vécuronium à partir du plasma ainsi qu'une clairance totale plus élevée. Cette dernière est presque trois à quatre fois plus élevée que celle du pancuronium (27; 110).

5.1. Pharmacocinétique du vécuronium

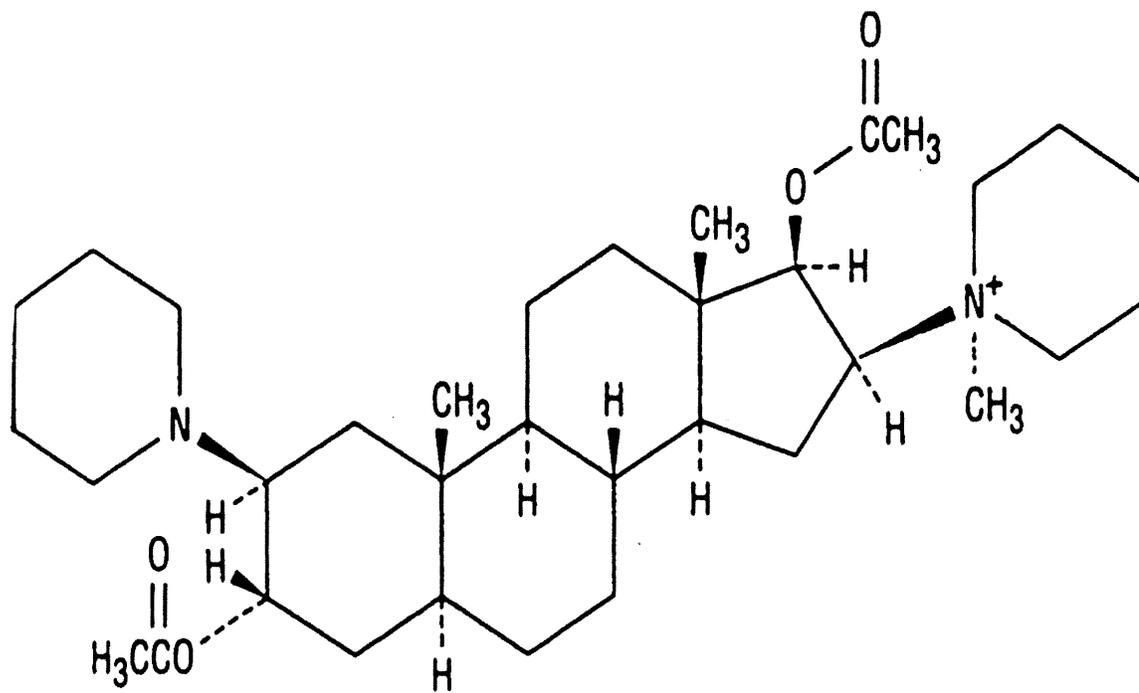
5.1.1. Liaison protéique

Très peu d'études documentent le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques du vécuronium et les résultats obtenus varient d'une étude à l'autre en fonction de la technique utilisée. Ce taux varie entre 60-80% selon les auteurs (36; 59).

Le vécuronium est un composé basique qui se lie majoritairement aux glycoprotéines acides α 1. La fraction libre du vécuronium diminuerait donc de façon inversement proportionnelle à la hausse de ces protéines. Par exemple, lors d'états inflammatoires, la quantité produite de ces protéines augmente ce qui résulte en une diminution de l'effet pharmacologique du vécuronium (34). L'âge affecte aussi la liaison protéique. La faible quantité de protéines plasmatiques chez le nouveau-né pourrait augmenter la fraction libre du vécuronium et ainsi expliquer les Cpss plus faibles observées chez le nouveau-né pour un bloc neuromusculaire similaire (85).

FIGURE IV

STRUCTURE MOLÉCULAIRE DU VÉCURONIUM



Vecuronium

5.1.2. Distribution

Le volume de distribution du vécuronium est légèrement supérieur à celui du volume extracellulaire et varie entre 300 et 400 ml/kg pour l'adulte et peut être plus de deux fois supérieur à la naissance. Le volume de distribution diminue progressivement jusqu'à l'âge de un an avant de rejoindre progressivement des valeurs comparables à celles de l'adulte (12). La distribution rapide ($t_{1/2\alpha} = 4$ min.) et la vitesse d'élimination plus lente ($t_{1/2\beta} \cong 60$ minutes) du vécuronium s'explique par sa captation importante par les tissus hépatiques. Sa plus grande liposolubilité explique cette captation considérable et facilite sa distribution au niveau des tissus périphériques (110). Sa structure monoquatenaire pourrait expliquer cette liposolubilité accrue par rapport aux autres BNMs qui sont pour la plupart biquaternaires. Des biopsies hépatiques ont révélé que 50% du vécuronium se retrouve dans le foie 30 minutes après son injection (10).

5.1.3. Métabolisme

Environ 5 à 10% de la dose de vécuronium est métabolisée en 3 métabolites au niveau du foie. Lors de son passage hépatique, le vécuronium subit une hydroxylation de ses fonctions acétoxy en position 3α et 17β qui cause une perte de puissance. Chez l'humain, les métabolites du vécuronium semblent peu contribuer à l'activité myorelaxante du composé mère (10; 11). On les retrouve en très faible quantité dans l'urine, la bile et le sang (71; 72). Le 3α -OH-vécuronium présente environ 50% de l'activité du composé mère, tandis que le 17β -OH-vécuronium et le 3α , 17β --OH-vécuronium sont presque totalement dépourvus d'activité (80; 102).

5.1.4. Élimination

5.1.4.1. Élimination Rénale

La fonction rénale influence peu la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du vécuronium. Seuls 20-30% d'une dose sont éliminés par excrétion rénale. Après une collecte urinaire de 24 heures, 20% de la dose se retrouvait dans les urines (11). Aucune différence pharmacocinétique significative n'a été détectée chez les insuffisants rénaux comparativement aux patients sains lors d'utilisation de doses normales (44). A fortes doses le vécuronium présente cependant un temps de récupération ainsi qu'une durée d'action prolongée chez les insuffisants rénaux (14; 60; 79; 85). Un début d'action plus court chez les insuffisants rénaux recevant 100 µg/kg de vécuronium fut aussi observé. La prolongation de la durée d'action ainsi que l'index de récupération plus lent observés en insuffisance rénale lors d'utilisation de fortes doses ne semblent pas être l'effet d'un changement au niveau des volumes de distribution.

5.1.4.2. Elimination hépatique

Le lieu principal d'élimination du vécuronium est le foie avec près de 70% de la dose de vécuronium éliminée par captation hépatique puis excrétion biliaire (10; 11). Sa nature cationique ainsi que sa lipophilicité relativement importante favorisent son entrée au niveau des hépatocytes via des mécanismes de transport saturables et non-saturables. Plus de 40% de la dose de vécuronium est excrétée inchangée au niveau de la bile après une collecte de 24h (10). Cette forte distribution du vécuronium au niveau du foie explique la chute initiale rapide des concentrations plasmatiques. Suite à l'injection d'une dose de 0.2 mg/kg un index de récupération trois fois plus long est observé chez les patients souffrant de cirrhose (36). Le même phénomène s'observe chez les patients présentant des varices œsophagiennes et des dysfonctions hépatiques suite à

l'injection d'une dose de 0.1mg/kg (8). Un V_d plus important ainsi qu'une demi-vie de distribution plus longue chez les patients présentant des varices oesophagiennes pourraient expliquer le début d'action plus lent.

Une cholestase biliaire provoque une diminution de près de 50% de la clairance plasmatique ainsi qu'une prolongation du temps de demi-vie de 70% après l'injection d'une dose de 0.2 mg/kg, ce qui correspond aussi aux valeurs obtenues lors d'obstructions biliaires pratiquées chez le rat (72; 95). La cholestase peut aussi entraîner une hausse des concentrations de sels biliaires au niveau plasmatique, ce qui peut réduire la captation hépatique de plusieurs bloqueurs. Cette augmentation peut prolonger la durée d'action de certains BNMs dont le vécuronium (123).

Aucune différence de l'élimination hépatique n'est observée chez les personnes souffrant d'alcoolisme sans cirrhose ou chez les personnes âgées (6):

5.2. Pharmacodynamie du vécuronium

5.2.1. Puissance

Le vécuronium possède une puissance relative de 30% supérieure à celle du pancuronium chez l'humain. Celle-ci se situe entre 5.1 et 7.1 (35). Suite à l'administration d'une dose unique de 0.1 mg/kg, les valeurs de ED95 se situent aux alentours de 0.040 et 0.056 mg/kg (9; 53; 70) chez l'adulte. Des valeurs semblables sont obtenues chez l'enfant (85).

5.2.2. Début et durée d'action

Le début et la durée d'action du vécuronium sont dose-dépendants. Une importante variabilité

inter-individuelle existe. Plus la dose est élevée, plus le début d'action est rapide. L'augmentation des doses de vécuronium accroît aussi la durée d'action mais ne modifie pas significativement le temps de récupération. (4). Pour une dose de 0.05 mg/kg une inhibition du twitch de 99% survient après 3.7 minutes et l'index de récupération est de 7.7 ± 4 minutes. La durée d'action d'un dose unique varie quant à elle de 30 à 40 minutes mais peut être significativement plus longue chez l'enfant(88; 90).

Le vécuronium étant pratiquement dénué d'effet cumulatif, il se prête particulièrement bien à une administration continue sous forme d'infusion (12). L'administration réitérée de doses d'entretien de vécuronium n'a que peu, sinon aucun effet cumulatif sur la durée du blocage neuromusculaire. La diminution de la concentration sérique et de l'effet pharmacologique sont similaires après l'administration de mêmes doses totales sous forme de bolus ou d'infusion à débit constant (118).

5.3. Innocuité

D'après les études réalisées chez l'animal, le vécuronium ne semble pas provoquer de libération d'histamine, ni bloquer la recapture de la noradrenaline ni même inhiber les cholinestérases (31; 32; 81). Il est dépourvu d'activité au niveau des récepteurs muscariniques cardiaques ainsi qu'au niveau des récepteurs ganglionnaires autonomes. Lors d'essais préliminaires, aucun effet secondaire cardiovasculaire n'a été rapporté chez l'homme jusqu'à des doses de 0.12 mg/kg. Des modifications mineures au niveau cardiovasculaire ont été notées à plus faible dose, soit une baisse discrète de la pression artérielle (-5%) ainsi qu'une augmentation modeste (+3%) et transitoire (3 min.) de la fréquence cardiaque. Aux doses cliniques, le vécuronium n'a donc pas d'effet sur l'innervation cardiaque extrinsèque. La dose nécessaire pour observer un effet vagolytique est 63 fois supérieure à celle associée à 50% de curarisation. (12).

5.4. Effet de l'âge

L'âge est l'un des facteurs ayant le plus d'influence sur la réponse aux BNMs. Ceci est particulièrement vrai dans le cas du vécuronium. Lorsqu'on compare les doses ED₉₅ en terme de poids ($\mu\text{g}/\text{kg}$) on constate que les nouveaux-nés et les nourrissons semblent nécessiter des doses de BNMs similaires à celles des adultes tandis que les enfants de 3 à 10 ans semblent nécessiter des doses plus élevées (89; 90). Une ED₉₅ plus faible chez les jeunes enfants comparativement aux enfants plus âgés suggère une plus grande sensibilité de ces derniers qui pourrait être reliée à l'immaturation de leur jonction neuromusculaire. La transmission neuromusculaire se "fatigue" plus rapidement chez le nouveau-né que chez l'adulte (25; 26). Des expériences réalisées sur la jonction neuromusculaire indiquent une réduction de la quantité d'ACh disponible au niveau pré-synaptique chez les nouveau-nés et les nourrissons. On pourrait cependant croire que la plus grande sensibilité des jeunes enfants due à une immaturité de la transmission neuromusculaire serait en partie contrebalancée par leur volume extracellulaire plus important. Suivant cette logique, les nouveau-nés auraient une sensibilité moindre par rapport aux nourrissons et aux enfants puisque le volume extracellulaire et donc le Vd des BNMs, diminue graduellement au cours de la première année de vie. Le volume extracellulaire qui représente 44% du poids corporel chez le nouveau-né ne représente plus que 26% du poids d'un adulte (12). L'immaturation de la transmission neuromusculaire chez les jeunes enfants l'emporte cependant sur l'effet causé par un Vd plus important.

Afin d'éviter que le volume de distribution ne vienne fausser les calculs de la dose ED₉₅, on peut exprimer cette dose en terme de surface corporelle plutôt que de poids. Le calcul des doses en

terme de $\mu\text{g}/\text{m}^2$ montrent des doses requises en BNM semblables chez les enfants et les adultes mais de 50 et 66% plus faibles chez le nourrisson et le nouveau-né respectivement (84). L'âge affecterait aussi le début d'action des bloqueurs. On a observé un début d'action plus rapide chez les nouveau-nés et les nourrissons que chez l'enfant malgré leur Vd plus important (87). Un débit sanguin et une vitesse de circulation plus rapide expliqueraient cette observation. Le temps de demi-vie de distribution plus court chez le nourrisson semble confirmer cette hypothèse (18).

Malgré le rôle important joué par le foie dans l'excrétion biliaire du vécuronium, Fisher et al ont démontré qu'il n'y avait pas de différence de clairance reliée à l'âge (48; 49). Ainsi, le temps de résidence et le temps de récupération plus longs observés chez les nourrissons ayant reçu du vécuronium seraient dus au volume de distribution plus important chez ce groupe d'âge. Voir tableau III.

5.5. Utilisation aux soins intensifs

Les bloqueurs neuromusculaires sont le plus souvent utilisés aux soins intensifs afin de faciliter la ventilation. La dose et la durée d'infusion dépassent souvent celles utilisées lors des chirurgies électives. L'emploi d'un BNM n'interagissant pas avec les conditions physiques et les médicaments du patient et ayant une large fenêtre thérapeutique est donc préférable. Les vitesses d'infusion utilisées pour le vécuronium varient de 0.5 à 10.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ chez l'adulte aux soins intensifs. Chez l'enfant, une infusion de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ est habituellement utilisée. Il semblerait que les patients recevant une infusion continue aient des besoin totaux en vécuronium moindres que ceux recevant des bolus (103).

TABLEAU III
COMPARAISON DES PARAMETRES CINETIQUES CHEZ LE NOURRISSON,
L'ENFANT ET L'ADULTE

	NOUVEAU-NÉ	NOURRISSON	ENFANT	ADULTE
$C_{p_{ss}}$	<	<	<	<
$V_{d_{ss}}$	>	>	>	>
$T_{1/2}$ d'élim.	>>	---	\geq	---

* tiré de Fisher, 1982 et réalisé avec la d-tubocurarine (47)

5.6. Renversement de l'effet

Comme avec les autres BNM non-dépolarisants, la récupération du bloc provoqué par le vécuronium peut être accélérée par des "antagonistes". Ces agents sont utilisés pour accélérer la récupération dans la mesure où plus de 5% de la réponse musculaire est déjà récupérée. Les anticholinestérasiques tel l'édrophonium et la néostigmine empêchent ou diminuent la dégradation de l'ACh. Une plus grande quantité d'ACh est alors disponible pour compétitionner avec le BNM au niveau de la jonction neuromusculaire. La néostigmine augmente la disponibilité de l'ACh à la terminaison nerveuse en inhibant les cholinestérases mais augmente aussi le relâchement d'ACh à partir de la terminaison du nerf moteur. Pour sa part, l'édrophonium, ne fait qu'inhiber l'AChE (91). Ils sont utilisés en concomitance avec un antimuscarinique (atropine ou glycopyrrolate) dans le but de bloquer les effets parasymphatiques non-souhaitables tels l'hypotension et la salivation excessive causés par les propriétés cholinergiques de l'ACh. Grâce à la néostigmine, l'index de récupération de 25 à 75 % peut être réduit à 2-3 minutes tant chez l'adulte que chez l'enfant. Ce temps est un peu plus long chez le nouveau-né et le nourrisson (90; 104).

6.0 Hypothèses de Recherche

Diverses études cliniques ont étudié les répercussions d'un pontage cardio-pulmonaire (PCP) ainsi que les changements de température sur l'utilisation de bloqueurs neuromusculaires (BNMs). Cependant, les données chez l'enfant sont rares et éparées. À notre connaissance, cette étude est la première traitant de l'effet d'un pontage cardio-pulmonaire sous hypothermie modérée et profonde chez l'enfant lors de l'utilisation de vécuronium.

Le présent projet vise à déterminer les répercussions d'un pontage cardio-pulmonaire se déroulant sous hypothermie modérée et profonde sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du vécuronium chez le nourrisson et l'enfant. Nous nous attendons à une diminution importante des doses requises en vécuronium pour maintenir un bloc neuromusculaire constant. Cette étude permettra de quantifier les changements attendus.

7. ARTICLE

Vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics during hypothermic cardiopulmonary bypass in infants and children

Auteurs : Davinia Withington, MD, Guillaume Ménard, BPharm, Jennifer Harris, MD, Pradeep Kulkarni, MD, François Donati, MD, France Varin, PhD.

Publié dans *Canadian Journal of Anaesthesia* 2000 / 47 :12 / pp 1188-1195

7.1. ABSTRACT

Purpose : To determine the effect of moderate and deep hypothermic cardiopulmonary bypass (CPB) on the pharmacokinetic and pharmacodynamic behaviour of vecuronium in infants and children.

Methods : We studied 12 patients undergoing surgery for congenital heart disease under narcotic-nitrous oxide anaesthesia. Neuromuscular blockade was maintained constant (T1 4-10% by Datex electromyograph) by adjusting a vecuronium infusion. Plasma vecuronium concentrations (Cpss) were analysed by HPLC to describe a pseudosteady state during each of the pre-CPB, CPB and post-CPB phases. Paired arterial blood samples were taken 10 min apart after at least 20 min of constant infusion.

Results : Nine cases were analysed, mean age 20 mo, mean weight 9 kg. Three patients had deep and six moderate hypothermia. In the pre-CPB phase Cpss fell into two groups (mean \pm SD : 330 \pm 42 ng·ml⁻¹ P < 0.001); similarly the clearances showed a bimodal distribution (mean \pm SD : 5.08 \pm 0.94; 11.51 \pm 0.2 ml·min⁻¹·kg⁻¹ P < 0.001), although in different patients. During CPB this bimodal distribution disappeared. Vecuronium infusion rate (VIR) decreased by 84% and 92%

from pre-CPB to CPB phase in deep and moderate hypothermia groups respectively ($P < 0.05$), paralleled by decreases in C_{pss} of 36% ($P > 0.05$) and 52% ($P < 0.05$).

Conclusion : Changes in vecuronium requirements and plasma concentrations during CPB demonstrate that vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics are both affected by hypothermic CPB in infants. The finding of bimodal distributions for plasma concentration and vecuronium clearance highlights the need for individual monitoring of neuromuscular blockade in this age group.

7.2. Introduction

Studies performed both in animals and humans during hypothermic CPB have indicated that hypothermia below 32°C increases sensitivity to vecuronium¹⁻⁵, pancuronium^{1; 4; 6}, atracurium^{5; 7-9}, rocuronium¹⁰⁻¹², metocurine¹³ and doxacurium¹⁴ but not to alcuronium^{15; 16} or tubocurarine^{1; 17}. Some studies have examined pharmacodynamic parameters only^{1; 4; 5; 7; 18} but other authors have performed a complete pharmacokinetic-pharmacodynamic study^{10; 12; 13}. It has also been shown that neuromuscular transmission decreases during hypothermia, even in the absence of muscle relaxants¹⁹.

The effect of hypothermic CPB on neuromuscular blockade (NMB) pharmacokinetics, pharmacodynamics or pharmacokinetic-pharmacodynamic interactions has not been studied in neonates or children. Many paediatric cardiac surgery cases are performed under deeper hypothermia than in adults²⁰ and deep hypothermic circulatory arrest is frequently used in infants <10 kg undergoing complex congenital heart repairs. This procedure enables the study of the effects of deep hypothermia on NMB.

This study uses a constant neuromuscular blockade method to examine the effect of hypothermia on vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics during cardiopulmonary bypass (CPB) in neonates and infants with the aim of establishing appropriate dosing schedules. Although the lungs of the subjects in this study will remain ventilated postoperatively, many children having simpler cardiac procedures may be extubated in the operating room or within a few hours of surgery, thus making this an issue of clinical as well as scientific relevance.

7.3. Methods

Clinical Protocol

After Institutional Review Board approval and with parental written informed consent, 12 patients (ASA physical status 1 or 2) participated in this study. All were undergoing corrective surgery for congenital cardiac anomalies. Patients with neuromuscular, pulmonary, hepatic or renal disease were excluded. Other exclusion criteria were history of multiple allergies or the concurrent administration of drugs known to or suspected to interfere with neuromuscular function.

In the Operating Room, after instituting routine monitoring (pulse oximeter, non-invasive blood pressure, electrocardiogram) anaesthesia was induced with 5-10 $\mu\text{g.kg}^{-1}$ fentanyl and 1-2 mg.kg^{-1} ketamine, or by inhalational induction with halothane in those babies in whom intravenous access was difficult. Ketamine increments, 1 mg.kg^{-1} were used as necessary to prevent movement while the Datex RelaxographTM was applied. Anaesthesia was maintained with fentanyl or sufentanil and midazolam infusions, inhalational agents being avoided to prevent potentiation of NMB. Temperatures (nasopharyngeal (NP), rectal and skin) were recorded throughout the procedure

along with vecuronium infusion rate (IR), pH and hematocrit. Central venous access was by internal jugular cannulation and arterial cannulation was via the radial artery. Intravenous fluid (Ringers' lactate) was given at maintenance rate before CPB.

Cardiopulmonary bypass was conducted with nonpulsatile flow and membrane oxygenation. The pump was primed with blood, albumin 25% and Normosol R to maintain hematocrit between 0.18 and 0.28. Heparin (300 U/kg) was administered to achieve an activated coagulation time of 480 sec. Cardioplegia solution was Plegisol (St. Thomas' Hospital solution) given at $30 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ after aortic cross-clamping.

PD (Neuromuscular monitoring)

The Datex Relaxograph delivers stimuli every 20 sec to measure an integrated electromyogram (EMG) and gives digital readouts of first twitch ratio (T1%) and train-of-four ratio (TOFR). The former, the ratio between first twitch and the baseline first twitch response, was used for controlling NMB by changes in vecuronium infusion rate. Electrode positions were adjusted to obtain good responses at the adductor hallucis brevis muscle. The foot was used for monitoring to leave both hands free in case of failed radial artery cannulation on one side.

After baseline T1% response had been obtained, blood was taken for baseline vecuronium assay¹⁵ and muscle relaxation was initiated with a $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ dose of vecuronium, given by peripheral *iv*, and the tracheal was intubated at 90% depression of T1%. Once the T1% had returned to 5% of baseline an infusion was started at $0.075 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ to maintain a T1% of 5 to 10%. This technique, the maintenance of a constant degree of blockade by adjustment of infusion rate, is

well described in the literature on NMB dose-response relationships^{5; 7; 8}. If the twitch response declined to zero, the infusion was stopped until a twitch returned.

The establishment of a "pseudo-equilibrium" during each of the pre-CPB, CPB and post-CPB phases was verified by paired blood samples; once the infusion rate had been constant for at least 20 minutes the first of a pair of blood samples was drawn, the second samples being taken 10 minutes later. Each sample was 3ml taken into heparinised tubes kept on ice. When the difference in plasma concentration for the 2 specimens was < 15 %, the mean value was used for pharmacokinetic analysis. For larger differences, the concentration of the last sample drawn was used for analysis.

Total body clearance was determined by dividing the infusion rate by the plasma concentration at pseudo-equilibrium (C_{pss}).

Assay

Determination of vecuronium in plasma was carried out by high performance liquid chromatography with electrochemical detection²¹. Briefly, the mobile phase consisted of 0.033 M phosphoric acid (60% v/v) and acetonitrile (40% v/v) adjusted to a final pH of 5.55 with ammonium hydroxyde. A prepacked Spherisorb CN (5 μ m, particle size) was used for HPLC separation at 35⁰C. Solid-phase extraction of vecuronium from plasma was performed using Bond-Elut C1 cartridges.

Although the assay was previously validated for plasma concentrations of vecuronium ranging from 3.9 to 4000 ng·ml⁻¹, calibration curves ranging from 15 to 500 ng·ml⁻¹ were used for this

study. The assay is specific for vecuronium and its metabolites but the latter were not quantified. The coefficient of variation for the intra-assay precision is less than 10%. The inter-assay reproducibility gave a mean coefficient of variation of 5.8% for vecuronium.

Statistical analysis

Values are expressed as means and standard deviations. F-test has been used to establish comparability in variance between groups. Student's t-test was used to assess statistical significance at a 5% level of significance between hypothermic and deep hypothermic group. Paired t-test was used to assess statistical significance at a 5% level of significance between pre-CPB, during CPB and post-CPB values.

7.4. Results

Of the twelve patients enrolled, two were excluded because of complete neuromuscular blockade throughout surgery and one for technical difficulties. The nine patients analysed (five males, four females) had a mean age of 20 months and a mean weight of 9 kg (Table 1). Three of these patients underwent DHCA (one male and two females). Hematocrit was 0.31 – 0.43 pre-CPB and 0.18 – 0.28 during CPB (Table II). Prime volume was 800- 1250 ml. The T1% was maintained at 3-11% throughout anaesthesia. In some cases the T1% declined to zero until the infusion rate was reduced adequately. Samples were taken when the infusion rate had been constant for at least 20 minutes, with T1% in the target range. Infusion rates, vecuronium plasma concentrations (C_{pss}) and plasma clearance (Cl) before, during and after CPB are represented for each subject in Figure 1.

At each stage of the operation (pre-CPB, CPB and post CPB), no statistical differences were observed for IR, Cpss and CI between the moderate and deep hypothermia groups and the values were therefore pooled together. During CPB, the infusion rate declined by 84% (from $0.074 \pm 0.025 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ to $0.012 \pm 0.016 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) for patients who underwent deep hypothermia and by 92% (from $0.099 \pm 0.067 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ to $0.008 \pm 0.014 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) for patients under moderate hypothermia. In the moderate hypothermia group, there were differences for I.R. ($p=0.021$) and Cpss ($p=0.032$). In the deep hypothermia group, the difference was statistically significant for the I.R. only ($P=0.019$) when comparing pre-CPB with CPB values.

During the pre-CPB period, at a mean temperature of 35.8°C , a wide range of infusion rates was used to maintain adequate muscle relaxation. A bimodal distribution was observed with respect to pre-CPB vecuronium pseudosteady-state plasma concentrations associated with a 3-11 T1% (Figure 1). Patients appeared equally divided into two groups requiring higher ($330 \pm 42 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$) or lower ($127 \pm 27 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$) vecuronium plasma concentrations ($p < 0.001$) for adequate NMB.

The mean clearance for the pooled data was $7.22 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ (Table 2). Upon visual inspection of individual data (Figure 1), patients also appeared to fall into 2 distinct groups having a mean clearance of 5.08 ± 0.94 (3.82; 6.17) or $11.51 \pm 0.2 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, respectively ($P < 0.001$). Patients in the two groups did not differ in terms of demographics, type of lesion (cyanotic vs non-cyanotic) or type and parameters of surgery. However, patients having a lower CI were not necessarily those requiring higher vecuronium Cpss.

During CPB, infusion rates were significantly reduced (from $0.091 \pm 0.056 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ to $0.009 \pm 0.014 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$) compared to the pre-CPB period ($P = 0.002$) and a narrow range of

infusion rates was required to maintain adequate relaxation in all patients. The bimodal distribution of vecuronium plasma concentration persisted with mean values of $146 \pm 25 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ and $90 \pm 24 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ for the higher and lower groups, respectively ($P = 0.01$). However, vecuronium Cl appeared evenly distributed in these patients.

In the post-CPB period, although infusion rates requirements were not significantly different from those in the pre-CPB period ($0.034 \pm 0.033 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ vs $0.091 \pm 0.056 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$; $P = 0.087$), C_{ps} levels remained slightly lower than those observed in the pre-CPB period ($138 \pm 47 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ vs $217 \pm 112 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$; $P = 0.008$). The pre-post difference is mostly attributable to the group of patients who had required higher vecuronium levels in the pre-CPB period ($330 \pm 42 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ vs $156 \pm 41 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$; $P = 0.0016$). Overall, Cl in the post-CPB period did not differ significantly from those observed pre-CPB; some patients having either lower or higher Cl compared to the pre-CPB period. However, a bimodal distribution was not observed for either the C_{ps} or Cl.

7.5. Discussion

This study demonstrates a major effect of hypothermia on vecuronium pharmacokinetics and pharmacodynamics in neonates and infants undergoing CPB. It also provides an indication of the variability of vecuronium clearance in pediatric patients undergoing major cardiovascular surgery.

Age has previously been shown to affect neuromuscular blocker requirement²². Although information on pediatric dose adjustment for vecuronium is scarce, it has been reported that neonates and infants have the lowest vecuronium requirements²³, children between 3 and 10

years have the highest ²⁴, while adolescents and adults require an almost identical dose to infants ²⁵. Onset is faster in infants, while duration, recovery times and rate of recovery after neostigmine reversal are longest in infants and shortest in children ²⁶. These differences highlight why it is inappropriate to extrapolate adult data to the paediatric age range.

In view of the wide spread of ages in our study population, age-related changes in vecuronium clearance were also expected. The longer duration and recovery time for infants receiving vecuronium have previously been attributed to a slower clearance or a larger volume of distribution ^{26; 27}. However, despite the important role played by the liver in the biliary excretion of vecuronium, Fisher et al have shown that there were no age-related differences in Cl, thus the longer mean residence time in infants results from a larger Vd ²⁸. Extracellular fluid (ECF) decreases from 44% of body weight at birth to 26% at one year. Therefore, because vecuronium distributes into ECF, its Vd would be expected to be greater in infants than in older subjects. Similar age-related changes in steady state Vd have been demonstrated for d-tubocurarine, ^{26; 29} another drug whose volume of distribution is similar to that of ECF. Neuromuscular function recovers mainly during the distribution phase of vecuronium rather than in the elimination phase ²⁸.

In the pre-CPB phase, we unexpectedly found a group of vecuronium responsive and a group of vecuronium resistant children, as defined by a lower and higher pseudosteady-state plasma concentrations respectively while T1 was 3-11%. This bimodal distribution is of interest with respect to safety. The fact that some patients (not definable by age, weight or pathophysiology) require a higher than average vecuronium dose to achieve a target T1% underlines the importance of individual neuromuscular monitoring during anaesthesia. The maintenance of adequate NMB

during cardiac surgery is essential, not only to prevent movement during delicate surgery, but to prevent rises in oxygen consumption which may occur in poorly paralysed patients. However, during CPB the plasma vecuronium concentrations in these two groups became indistinguishable although there was a greater decrease in the resistant group during CPB compared to pre-CPB values. This cluster may be explained by an almost complete block caused by hypothermia rather than increased sensitivity to the NMB meaning that during hypothermia the patient's initial sensitivity to vecuronium is no longer determinant.

A bimodal distribution was also found for pre-CPB clearance. The group having a lower clearance had values comparable to those observed in adult patients (mean range of 4.00 –5.29 ml·min⁻¹·kg⁻¹)^{18; 30; 31}. Although a clear explanation cannot be provided for this finding, the wide spread of the age group and the well known bell-shaped of the age-related change in clearance for NMB³² contributes to the already identified difficulty in adjusting dose requirements in pediatrics. However, during the CPB period, the gap disappeared between these two groups. One might deduce that the initial condition of the patient and their general hemodynamic function are mostly responsible for the pre-post difference in Cl.

Many pharmacokinetic factors are altered by CPB³³. Haemodilution is responsible for an increase in the apparent volume of distribution and in the free fraction of drugs while changes in hemodynamics will directly alter hepatic and renal clearances. The impact of haemodilution is mostly apparent on initiation of CPB, as reflected by an increase in muscle relaxants requirements^{34; 35}. Such an increase was not observed in our patients the samples having been collected after the I.R. has been constant for at least 20 min at the lowest temperature. Since the median pump priming volume was 600 ml (Table II, the increase in Vd would have been large in

the 2 kg patient, but around 20% in the bigger patient if one assumes a Vd of at least 0.2 L·kg⁻¹ (the extracellular fluid volume) i.e., weight-related. We did not find changes in I.R. and Cpss to be weight-related. The 30 – 48% reduction in hepatic blood flow resulting from CPB will, in turn, cause a lower biliary excretion of vecuronium and necessitate a decrease in the infusion rate to maintain a suitable degree of muscle relaxation³⁶⁻³⁸.

In addition to these physiological changes, hypothermia may also affect muscle relaxation by further altering vecuronium distribution/excretion pattern and by reducing acetylcholine release and/or muscle contractility³⁹. During hypothermic CPB, vecuronium ceases to be a short-acting muscle relaxant and behaves like pancuronium^{4; 5}. Animal work has suggested that a likely explanation for this is a partial failure of acetyl choline release⁴⁰ which has been suggested in man by Feldman's work⁴¹. Decreased muscle perfusion during hypothermia may also decrease dissociation of non-depolarising neuromuscular blocker from the receptor, thus prolonging its action⁴². In adults, mild to moderate hypothermia has been demonstrated to prolong the action of and recovery from vecuronium and pancuronium and thus increase patient's sensitivity to muscle relaxant^{1; 4; 5}. Twitch tension is unaffected by temperatures above 35.2°C but decreases by approximately 15% per degree Celcius decrease in muscle temperature below this value. Although, core hypothermia must be distinguished from muscle hypothermia⁴³. During CPB, core temperature should provide a close approximation of muscle temperature. It is possible that, although core and skin temperatures returned to normal values, muscle temperature may have remained low thereby explaining the lower IR and Cpss values post-operatively. Unfortunately, muscle temperature was not monitored in our children due to the ethical concern about using needle electrodes.

The net effect of combined CPB and hypothermia is not readily foreseeable. In our study, vecuronium requirements were decreased during CPB but pseudosteady-state C_{pss} were not significantly decreased in the moderate hypothermia group but not significantly decreased in the deep hypothermia group. A similar finding has previously been reported for pancuronium in patients undergoing moderate hypothermia ($28.3 \pm 0.4^\circ\text{C}$)^{4; 44}. In our patients the mean reduction in vecuronium requirements during CPB for deep and moderate hypothermia groups were respectively 84% less and 92% less than the control rate at 36°C . In three out of five patients, vecuronium infusion had to be stopped, probably as a consequence of hypothermia. A similar trend was observed for vecuronium by Kansanaho *et al* in adults patients under moderate and deep hypothermia³⁴. During the post-CPB period, rewarming returned the infusion requirements towards pre-CPB values in most patients.

Impaired renal and hepatic functions resulting from CPB-related haemodynamic changes are postoperative complications that may affect drug plasma clearance^{39; 45; 46}. Due to our small sample size and the apparent bimodal distribution observed in our patients during the pre-CPB period, it was impossible to identify a general trend in the relative changes in clearance during the post-CPB period.

In conclusion, our results demonstrate that the pharmacokinetics and pharmacodynamics behaviour of vecuronium are significantly changed during and after hypothermic CPB in children. The major findings are a 84 to 92 % decrease in vecuronium requirements during CPB in the deep and moderate hypothermic group, respectively. The infusion rate reduction was associated with a lesser decrease in pseudo steady-state plasma concentration in children

undergoing deep hypothermic CPB. In almost 70%, vecuronium plasma clearance was found to be similar to that reported in adults. Finally, variations in vecuronium requirements, plasma concentration and clearance could not be correlated with age in our small patient sample.

6.6. Acknowledgments

This study was funded by a Canadian Anesthetists' Society Research Award and by Organon Canada Ltd. We would like to thank our research assistant Ms. Jennifer White, our laboratory technician Ms. Julie Pelletier, who performed the vecuronium assays, and to acknowledge the cooperation of Dr. C. Tchervenkov in allowing us to study his patients.

**TABLE IV:
DEMOGRAPHIC DATA**

<i>Patients</i>	<i>Age (mo)</i>	<i>Weight (KG)</i>	<i>Sex</i>	<i>Type of surgery</i>
B	10	7.3	F	TOF
C	41	19.5	F	Fontan
D	66	17.7	M	ASD, VSD, PDA
G	8	7	M	RVOTO, ASD, BTS
H	32	9.7	M	Repair of truncus
T	11	7.12	M	TOF
L (DHCA)	0.5	2	F	Switch
N (DHCA)	6	6.2	M	Glenn shunt
O (DHCA)	4	4.8	F	TOF

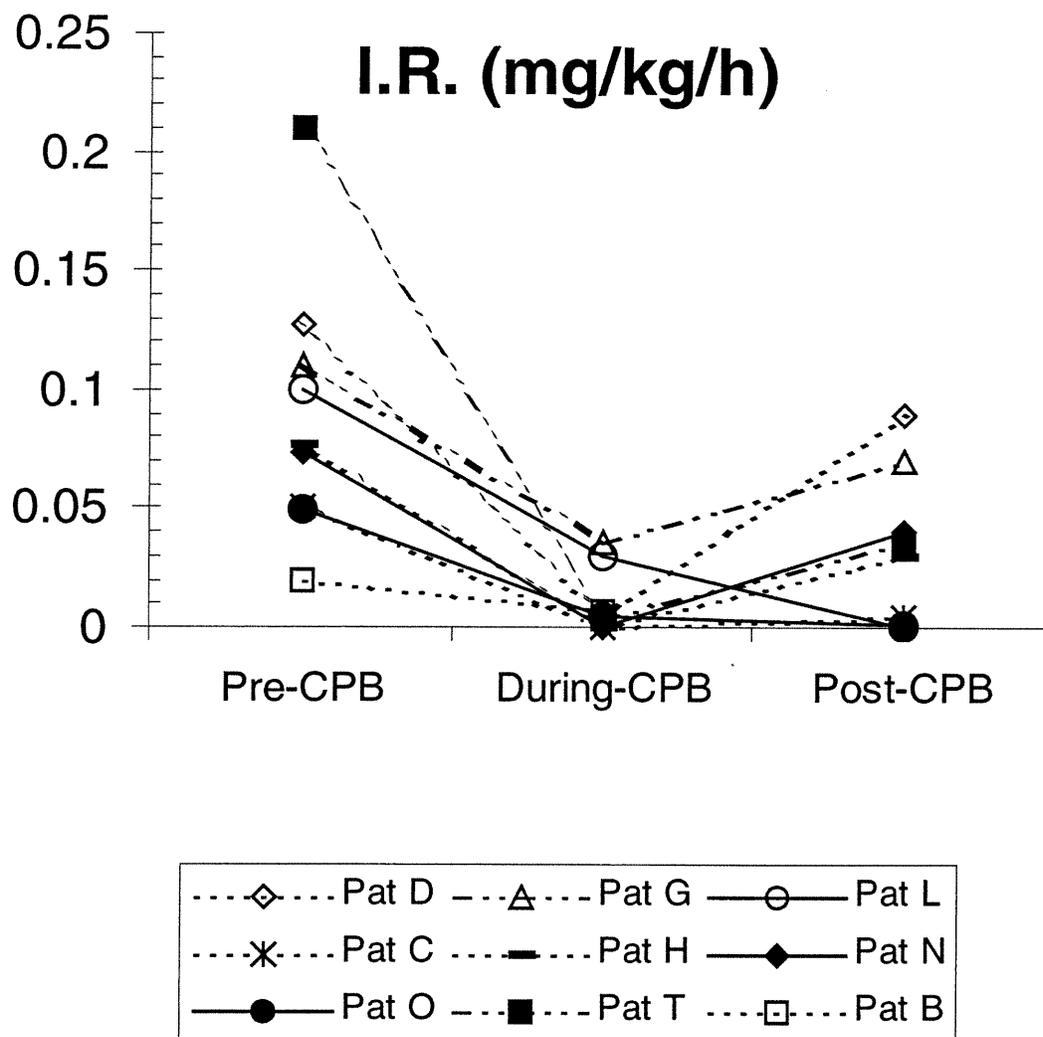
Legend

TOF: TETRALOGY OF FALLOT REPAIR
 ASD: atrial septal defect closure
 VSD: ventricular septal defect closure
 BTS: Blalock Taussing shunt
 PDA: patent ductus arteriosus ligation
 RVOTO: relief of right ventricular outflow tract obstruction
 CAVC: complete atrioventricular canal repair

TABLE V
INTRAOPERATIVE DATA

<i>Patients</i>	<i>CPB (min)</i>	<i>XC (min)</i>	<i>DHCA (min)</i>	<i>Lower Temp (NP)</i>	<i>Pre Hct</i>	<i>CPB Hct</i>	<i>Prime vol (ml)</i>
B	135	73		26.4	0.35	0.21	600
C	141	72		17.2	0.38	0.18	1000
D	63	38		28.5	0.32	0.18	1250
G	67	26		29	0.38	0.26	600
H	285	169		20	0.42	0.28	600
T	166	73		21.8	0.42	0.23	600
L (DHCA)	169	95	48	18.9	0.43	0.25	325
N (DHCA)	183	82	29	19.8	0.431	0.24	600
O (DHCA)	136	70	52	19.4	0.43	0.28	450

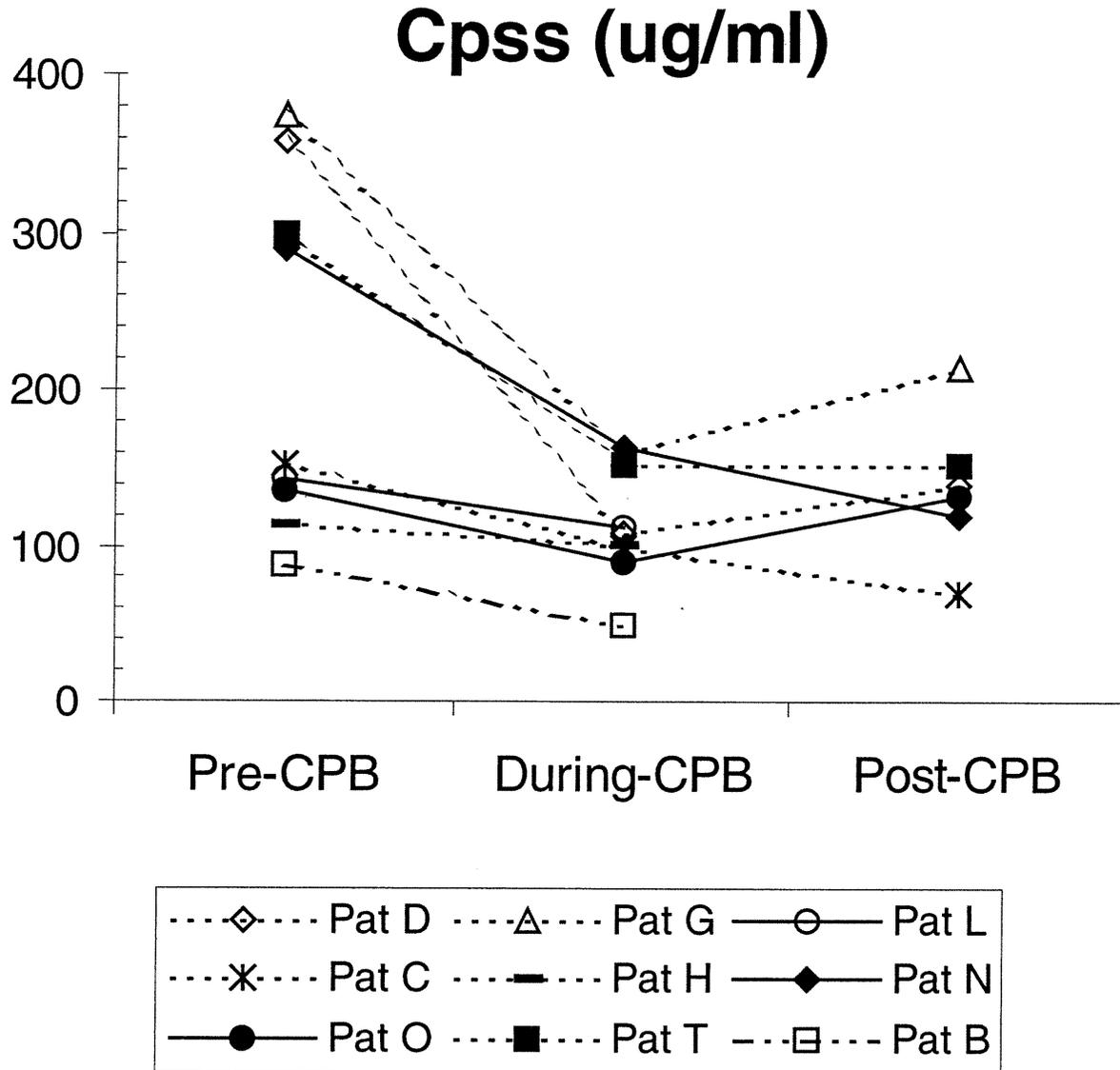
FIGURE V
 VECURONIUM'S INFUSION RATE DURING CARDIOPULMONARY BYPASS



The dotted lines represent non-DHCA patients and the full lines represent DHCA patients.

IR: Infusion Rate

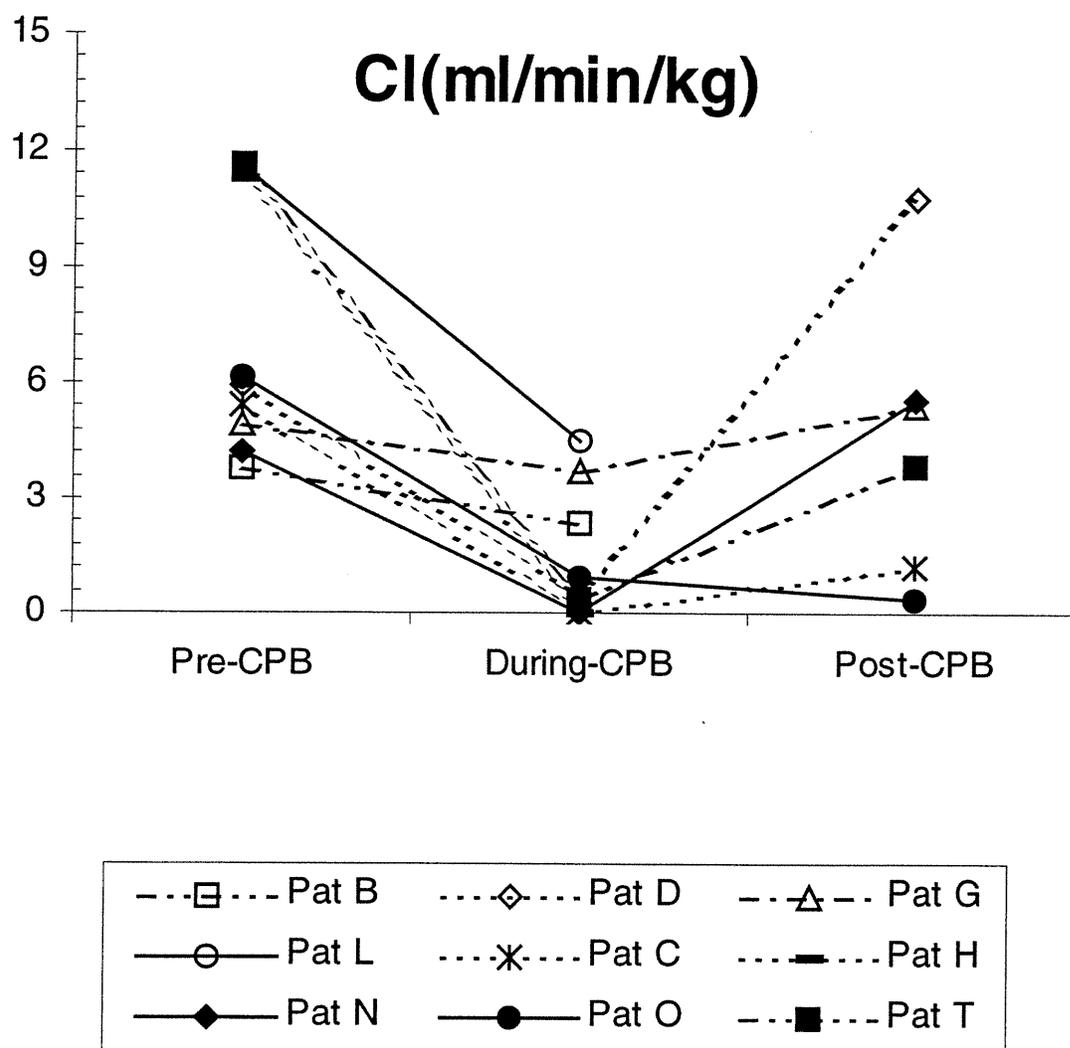
FIGURE VI
 VECURONIUM'S PLASMA CONCENTRATION DURING CARDIOPULMONARY BYPASS



The dotted lines represent non-DHCA patients and the full lines represent DHCA patients.

C_{pss}: Plasma Concentration

FIGURE VII
 VECURONIUM'S CLEARANCE DURING CARDIOPULMONARY BYPASS



The dotted lines represent non-DHCA patients and the full lines represent DHCA patients.

Cl: Clearance

7.7. References

1. *Buzello W., Schluermann D., Pollmaecher T., Spillner G.*: Unequal Effects of Cardiopulmonary Bypass-induced Hypothermia on Neuromuscular Blockade from Constant Infusion of Alcuronium, d-Tubocurarine, Pancuronium, and Vecuronium. *Anesthesiology* 66:842-846, 1987
2. *Eriksson L.I., Viby-Mogensen J., Lennmarken C.*: The effect of peripheral hypothermia on a vecuronium-induced neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 35:387-392, 1991
3. *Heier T.*: Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 74:815-819, 1991
4. *Buzello W., Schluermann D., Schindler M., Spillner G.*: Hypothermic Cardiopulmonary Bypass and Neuromuscular Blockade by Pancuronium and Vecuronium. *Anesthesiology* 62:201-204, 1985
5. *Denny N.M., Kneeshaw J.D.*: Vecuronium and atracurium infusions during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 41:919-922, 1986
6. *d'Hollander AA.*: Variations in pancuronium requirement, plasma concentration, and urinary excretion induced by cardiopulmonary bypass with hypothermia. *Anesthesiology*. 58:505-509, 1983
7. *Flynn P.J., Hughes R., Walton B.*: Use of atracurium in cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass with induced hypothermia. *Br.J.Anaesth.* 56:967-971, 1984
8. *Flynn P.J., Hughes R., Walton B., Jothilingam S.*: Use of atracurium infusions for general surgical procedures including cardiac surgery with induced hypothermia. *Br.J.Anaesth.* 55:135S-138S, 1983
9. *Leslie K., Franzca, Sessler D., Bjorksten A., Moayeri A.*: Mild Hypothermia Alters Propofol Pharmacokinetics and Increases the Duration of Action of Atracurium. *Anesth Analg* 80:1007-1014, 1995
10. *Smeulers N.J., Wierda J.M.K.H., van den Broek L., Gallandat Huet R.C.G., Hennis P.J.*: Hypothermic cardiopulmonary bypass influences the concentration-response relationship and the biodisposition of rocuronium. *European Journal of Anaesthesiology* 12 (Suppl. 11):91-94, 1995
11. *Beaufort AM, Wierda JM, Belopavlovic M, Nederveen PJ, Kleef UW, Agoston S.*: The influence of hypothermia (surface cooling) on the time-course of action and on the pharmacokinetics of rocuronium in humans. *Eur.J.Anaesthesiol.Suppl.* 11:95-106, 1995
12. *Smeulers NJ.*: Effects of hypothermic cardiopulmonary bypass on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 9:700-705, 1995

13. *Avram M.J., Shanks C.A., Henthorn T.K., Ronai A.K., Kinser J., Wilkinson C.J.*: Metocurine kinetics in patients undergoing operations requiring cardiopulmonary bypass. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 42:576-581, 1987
14. *McDonagh P., Dupuis J.-Y., Curren M., Kitts J., Wynands J.E.*: Pharmacodynamics of doxacurium during cardiac surgery with hypothermic cardiopulmonary bypass. *CAN J ANAESTH* 43:134-140, 1996
15. *G.Meakin*: Comparison of atracurium-induced neuromuscular blockade in neonates, infants and children. *Br.J.Anesth* 60:171-175, 1988
16. *Shahpoor S.*: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patient. *Anesthesiology* 84:1083-1091, 1996
17. *Walker J.S., Shanks C.A., Brown K.F.*: Altered d-tubocurarine disposition during cardiopulmonary bypass surgery. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 35:686-694, 1984
18. *Shanks CA, Avram MJ, Fragen RJ, O'Hara DA*: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium administered by bolus and infusion during halothane or balanced anesthesia. *Clin.Pharmacol.Ther.* 42:459-464, 1987
19. *Buzello W., Pollmaecher T., Schluermann D., Urbanyi B.*: The Influence of Hypothermic Cardiopulmonary Bypass on Neuromuscular Transmission in the Absence of Muscle Relaxants. *Anesthesiology* 64:279-281, 1986
20. *Kern FH, Shulman SR, Lawson DS, Darling EM*: Extracorporeal circulation and circulatory assist devices in the pediatric patient, *Pediatric Cardiac Anesthesia*. Edited by Appleton, Lange. Stamford, 1998, pp 232-233
21. *Ducharme J, Varin F, Bevan DR, Donati F, Theoret Y*: High-performance liquid chromatography-electrochemical detection of vecuronium and its metabolites in human plasma. *J.Chromatogr.* 573:79-86, 1992
22. *Meretoja O.A.*: Neuromuscular Blocking Agents in Paediatric Patients: Influence of Age on the Response. *Anaesth Intens Care* 18:440-448, 1990
23. *Meretoja OA*: Is vecuronium a long-acting neuromuscular blocking agent in neonates and infants? *Br.J.Anaesth.* 62:184-187, 1989
24. *Meistelman C, Agoston S, Kersten UW, Saint-Maurice C, Bencini AF, Loose JP*: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium and pancuronium in anesthetized children. *Anesth.Analg.* 65:1319-1323, 1986
25. *Meretoja OA*: Vecuronium infusion requirements in pediatric patients during fentanyl- N2O-O2 anesthesia. *Anesth.Analg.* 68:20-24, 1989
26. *Fisher DM, Miller RD*: Neuromuscular effects of vecuronium (ORG NC45) in infants and children during N2O, halothane anesthesia. *Anesthesiology* 58:519-523, 1983
27. *Gibaldi M*: Kinetics of the elimination and neuromuscular blocking effect of d-tubocurarine in man. *Anesthesiology.* 36:213-218, 1972

28. *Fisher DM, Castagnoli K, Miller RD*: Vecuronium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children. *Clin.Pharmacol.Ther.* 37:402-406, 1985
29. *Fisher DM*: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine in infants, children, and adults. *Anesthesiology.* 57:203-208, 1982
30. *Sohn YJ, Bencini AF, Scaf AH, Kersten UW, Agoston S*: Comparative pharmacokinetics and dynamics of vecuronium and pancuronium in anesthetized patients. *Anesth.Analg.* 65:233-239, 1986
31. *Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP, Canfell PC, Caldwell J, Arden J, Miller RD*: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. *Anesthesiology* 69:227-231, 1988
32. *Meretoja OA, Wirtavuori K, Neuvonen PJ*: Age-dependence of the dose-response curve of vecuronium in pediatric patients during balanced anesthesia. *Anesth.Analg.* 67:21-26, 1988
33. *Rosen D.A., Rosen K.R.*: Elimination of Drugs and Toxins During Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 11 No 3:337-340, 1997
34. *Kansanaho M., Hynynen M., Olkkola K.T.*: Model-Driven Closed-Loop Feedback Infusion of Atracurium and Vecuronium During Hypothermic Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 11 No 1:58-61, 1997
35. *Searle NR*: A two-center study evaluating the hemodynamic and pharmacodynamic effects of cisatracurium and vecuronium in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 13:20-25, 1999
36. *Koska AJ*: Effect of cardiopulmonary bypass on fentanyl distribution and elimination. *Clin.Pharmacol.Ther.* 29:100-105, 1981
37. *Mathie RT*: Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Crit.Care Med.* 21:S72-S76, 1993
38. *Koizumi M*: Influences of cardiopulmonary bypass and fentanyl anesthesia on hepatic circulation and oxygen metabolism in beagles. *Anesth.Analg.* 86:1177-1182, 1998
39. *Rosow C., Eckhardt W.F.*: The Pharmacology of Cardiopulmonary Bypass. *Seminars in Anesthesia* X No 2 (June):122-128, 1991
40. *Thornton RJ*: Proceedings: The effect of hypothermia on neuromuscular conduction. *Br.J.Anaesth.* 48:264, 1976
41. *Feldman S.A.*: Factors affecting neuromuscular block. Hypothermia, A practice of anesthesia. Edited by Churchill-Davidson HC. London, Lloyd-Luke, 1984, pp 720-722
42. *Anonymous*: Effect of Blood Flow, Temperature, pH and Age on the Action of Muscle Relaxants, Anonymous 1999, pp 137-152
43. *Heier T., Caldwell J.E., Sessler D., Miller R.D.*: The Effect of Local Surface and Central Cooling on Adductor Pollicis Twitch Tension during Nitrous Oxide/ Isoflurane and Nitrous Oxide/ Fentanyl Anesthesia in Humans. *Anesthesiology* 72:807-811, 1990

44. *d'Hollander AA*: Variations in pancuronium requirement, plasma concentration, and urinary excretion induced by cardiopulmonary bypass with hypothermia. *Anesthesiology*. 58:505-509, 1983
45. *Buylaert W.A., Herregods L.L., Mortier E.P., Bogaer M.G.*: Cardioplumonary Bypass and the Pharmacokinetics of Drugs. *Clin.Pharmacokinet*. 17(1):10-26, 1989
46. *Taylor CA*: Surgical hypothermia. *Pharmacol.Ther*. 38:169-200, 1988

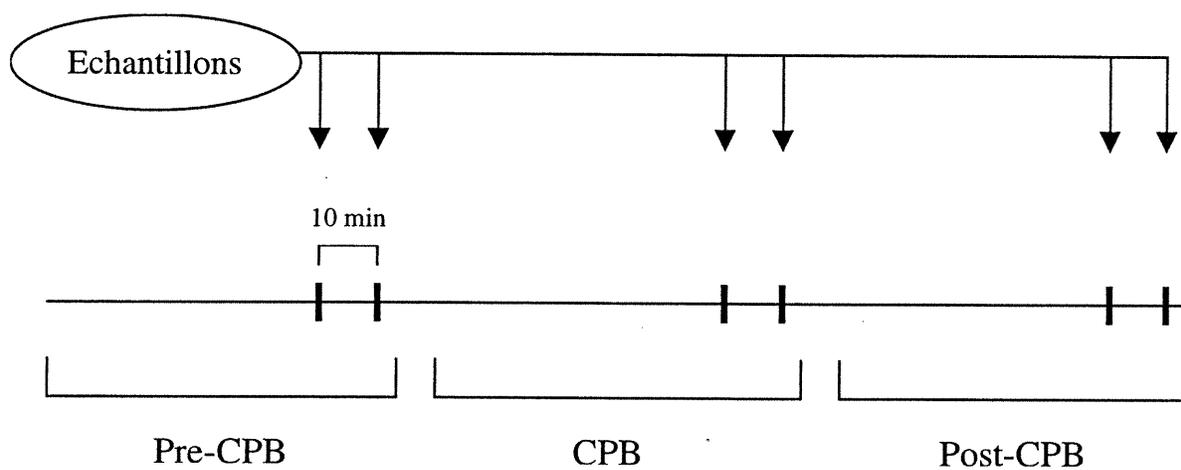
8. DISCUSSION

A notre connaissance, cette étude est la première à étudier l'effet de l'hypothermie sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du vécuronium chez le nouveau-né et le nourrisson. Cette étude a donc permis de démontrer l'influence de l'hypothermie sur l'effet relaxant du vécuronium lors d'un PCP.

Six échantillons sanguins furent prélevés sur chaque patient afin de réaliser cette étude. La petite taille des patients ainsi que la faible quantité de sang que nous pouvions prélever explique ce nombre restreint. Les échantillons étaient prélevés en doublet à intervalles de 10 minutes afin de s'assurer que l'équilibre avait été atteint. Figure V. Lorsque les concentrations de vécuronium variaient de plus de 15% entre les deux échantillons d'un doublet, la valeur du dernier échantillon prélevé était utilisée pour l'analyse. Nous avons ainsi caractérisé les trois grandes phases du PCP. Il aurait été intéressant de pouvoir caractériser les périodes de changement entre ces phases mais cela aurait exigé trop d'échantillons.

Denny en 1986 et Kansanaho en 1997 ont aussi examiné l'effet de l'hypothermie sur la PK-PD du vécuronium mais seulement chez l'adulte (30; 62). Malgré une diminution de température beaucoup moindre, ils ont observé une baisse comparable de la vitesse d'infusion. A une température moyenne de 28°C, Kansanaho observa une baisse de la vitesse d'infusion de 93% lors d'un PCP tandis que la baisse en phase post-PCP était de 10% comparativement à la phase pré-PCP. L'étude de Denny dont la température moyenne se situait à 30°C a permis d'observer une réduction de la vitesse d'infusion de plus de 70%.

FIGURE VIII
SCHEMA D'ECHANTILLONNAGE



* Collecte des échantillons après 20 minutes d'infusion constante

La diminution de la vitesse d'infusion dans notre groupe sous hypothermie modérée était de 92% durant la période de refroidissement. Ces observations portent à croire que l'effet de l'âge est peu important comparativement à celui de l'hypothermie sur la PK et la PD du vécuronium lors d'un PCP. L'étude de Fisher sur la cinétique du vécuronium chez l'enfant en 1983 semble aussi confirmer ces données (49). Il démontra que les changements induits par l'augmentation du Vd chez les jeunes enfants étaient contrebalancés par une $C_{p_{ss50}}$ plus faible ce qui résultait en des doses analogues à celles utilisées chez l'adulte pour supprimer la contraction musculaire de 50%.

Malgré une diminution de la température beaucoup plus profonde lors de notre étude que dans celles de Denny et Kansanaho, on remarque une diminution similaire de la vitesse d'infusion requise afin de maintenir un bloc neuromusculaire constant. Il semble donc qu'au delà d'un certain point critique, la diminution de la température ne s'accompagne plus d'une diminution aussi forte des besoins en vécuronium. La transmission neuromusculaire ainsi que le métabolisme du vécuronium seraient plus affectés par la baisse des premiers degrés de température. Au deçà d'un certain plateau, la baisse de température provoquerait une diminution beaucoup moindre des besoins en vécuronium. La fenêtre de température durant laquelle les BNMs sont le plus affectés semble donc être étroite puisque au-dessus de 34°C aucune différence notable n'est enregistrée sur leur effet et paramètres cinétiques (23). Selon Rosow et Eckhardt les processus enzymatiques voient leur activité diminuée essentiellement entre 25 et 30°C ce qui correspond approximativement à la fenêtre de température durant laquelle le métabolisme du vécuronium est le plus affecté (101).

Buzello en 1985 démontra que le temps de récupération à 25% du contrôle pour le vécuronium faisait plus que quadrupler lors d'une diminution de température à 31°C (22). Cet exemple semble aussi soutenir l'hypothèse selon laquelle en deçà du cap des 34°C le métabolisme des bloqueurs est plus affecté par la diminution des premiers degrés de température. Pour le pancuronium, la même diminution de température se traduit par une réduction de la vitesse d'infusion de 60% (29) ainsi que par une augmentation du temps de récupération à 25% du contrôle de 1.8 fois (22). Thorton et Feldman avancent l'hypothèse qui suit pour expliquer cette différence entre les BNMs (46; 115). Selon eux, la chute de température s'accompagnerait d'une réduction de la libération d'ACh. Cela diminuerait la dissociation des bloqueurs non-dépolarisants des récepteurs de l'ACh et prolongerait leur action. La différence que l'on observe entre les différents bloqueurs serait donc reliée à leur affinité hétérogène pour les récepteurs de l'ACh. Le vécuronium ayant une des affinités les plus élevées pour ces récepteurs, il verrait sa durée d'action prolongée de façon plus importante que le pancuronium ou l'atracurium par exemple. Une seconde hypothèse pour expliquer la différence entre les bloqueurs serait basée sur les écarts de recaptage de ceux-ci au niveau du foie. Le vécuronium ayant un *uptake* rapide au niveau du foie ainsi qu'une excrétion plus importante dans la bile que le pancuronium, son métabolisme serait plus affecté que celui du pancuronium par les changements de débit sanguin hépatique observés lors d'hypothermie.

La majorité des études réalisées sur des BNMs lors de PCB n'étudient que le degré de bloc musculaire ainsi que la vitesse d'infusion. Conséquemment, peu de comparaisons peuvent être faites entre les valeurs de C_{pss} et de Cl obtenues dans des conditions similaires par

d'autres auteurs (22; 50; 106; 107; 119). Smeuler en 1995 observa chez l'adulte, lors d'une étude se déroulant entre 25 et 28⁰C, une diminution des Cpss du rocuronium de l'ordre de 51% durant le PCP ce qui s'apparente grandement à la diminution de 52% des Cpss du vécuronium observée dans notre étude pour le groupe de patients sous hypothermie modérée.

Deux découvertes fortuites furent réalisées lors de notre étude. Malheureusement, aucune d'elles n'a pu être expliquée. Deux groupes de Cpss furent identifiés en période pré-PCP, l'un résistant et l'autre plus sensible au vécuronium. Des cas de résistance aux BNMs ont souvent été rapportés dans la littérature sans toutefois arriver à définir clairement la ou les causes de cette résistance (13; 58; 65; 116). La plupart du temps, les patients résistants aux BNMs sont des patients gravement malades ayant des taux d'alpha-glycoprotéines élevés ou bien des patients souffrant de maladies chroniques affectant les muscles. Dans le premier cas, puisque les BNMs sont des médicaments de nature basique, l'élévation du taux de ces protéines augmenterait la fraction liée du médicament et nécessiterait des doses plus élevées pour obtenir un même effet. Le pourcentage de liaison du vécuronium n'étant pas extrêmement élevé, cette hypothèse est moins probable car un faible changement du taux de protéines n'affecterait probablement pas de façon cliniquement significative l'effet du vécuronium. De plus, cette hypothèse n'explique pas les Cpss différentes observées dans notre étude puisque les taux d'alpha-glycoprotéines ne varient pas de façon importante selon l'âge. Dans le deuxième cas, la résistance s'expliquerait par une augmentation post-synaptique du nombre de récepteurs de l'ACh. Les jeunes enfants ont généralement plus de récepteurs extra-jonctionnels mais la différence observée dans notre étude ne semblait pas reliée à l'âge. D'autres causes pourraient aussi expliquer la résistance de certains patients

aux BNMs telles les variations de température, de pH, de Cl et de Vd. Aucune de ces théories ne semble expliquer les cas de résistance observés ici puisque toutes ces observations furent faites durant la période pré-PCP sur des patients en bonne santé générale ou présentant des pathologies mineures (ASA I et II). Étant donné le faible nombre de patients étudiés, il est difficile de conclure si ces observations représentent véritablement une distribution bimodale des Cpss ou bien si l'analyse d'un nombre plus élevé de patients aurait tout simplement démontré une grande variabilité des Cpss chez les jeunes enfants.

Toujours en période pré-CPB, l'autre observation intéressante fut la découverte de deux groupes de patients ayant des valeurs de Cl différentes. Un premier groupe avait des valeurs de Cl correspondant à celles que l'on retrouve dans la littérature tandis que le deuxième groupe avait des Cl deux fois plus élevées. Afin de mieux comprendre ces observations nous aurions pu refaire l'expérience en injectant un marqueur de l'espace vasculaire non-métabolisé afin de suivre le volume de distribution dans le temps. Si cela avait été possible, nous aurions pu collecter une série d'échantillons à la fin de l'opération après l'arrêt de l'infusion de vécuronium. Cela aurait permis de caractériser la constante d'élimination. Puisque la Cl est égale à la multiplication de la constante d'élimination par le Vd nous aurions ainsi pu démontrer s'il existe vraiment deux populations différentes de patients en ce qui a trait à la distribution de la Cl.

Plusieurs limites ont été identifiées lors de cette étude. Le faible nombre de patients, la grande variété d'âge, les différents types de chirurgie réalisés, la difficulté d'analyse des échantillons, les températures opératoires variées ainsi que l'impossibilité de mesurer

celles-ci directement au niveau du muscle sont autant de facteurs qui brouillent l'interprétation de nos résultats.

9. CONCLUSION

Notre étude a démontré l'importance des répercussions de l'hypothermie sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du vécuronium chez l'enfant lors d'un PCP. Nous avons pu quantifier la diminution des besoins en vécuronium en fonction de la température. Une diminution moyenne de 92% de la vitesse d'infusion fut observée pour les patients ayant été maintenus en hypothermie modérée durant la chirurgie alors que cette diminution était de 84% pour les patients sous hypothermie profonde. Nous avons aussi observé la présence d'un groupe sensible et d'un groupe résistant à l'effet du vécuronium ainsi que deux groupes de patients ayant des clairances différentes. Soixante-dix pour cent d'entre eux avaient une clairance similaire à celle observée chez l'adulte tandis que l'autre groupe de patients avait une clairance de plus de deux fois supérieure.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Docteur France Varin pour son aide tout au long de ma maîtrise et pour ses judicieux conseils lors de la rédaction de l'article.

Je veux également remercier le Dr. Davinia Withington qui m'a permis d'étudier ses patients et qui a grandement contribué à mes connaissances en anesthésie.

L'analyse des échantillons et le bon déroulement des manipulations au labo n'auraient été possible sans Johanne Couture qui fut d'une aide inestimable.

Un merci particulier à Julie et Karynn, mes collègues de labo, qui sont devenues des amies.

Finalement, je remercie du fond du cœur Annie pour son inconditionnel support et son encouragement lors de ma maîtrise.

BIBLIOGRAPHIE

1. Anonymous A physiologic classification of clinical hypothermia. *Surgery* 1965;58:607-618.
2. Aglan MY, Pollard BJ. Molecular mechanisms of neuromuscular blocking agents: is the increased understanding of importance to the practising anaesthetist? *Pharmacol Ther* 1995a;68:365-383.
3. Aglan MY, Pollard BJ. Molecular mechanisms of neuromuscular blocking agents: is the increased understanding of importance to the practising anaesthetist? *Pharmacol Ther* 1995b;68:365-383.
4. Agoston S, Salt P, Newton D, Bencini A, Boomsma P, Erdmann W. The neuromuscular blocking action of ORG NC 45, a new pancuronium derivative, in anaesthetized patients. A pilot study. *Br J Anaesth* 1980;52 Suppl 1:53S-59S.
5. Ali HH, Savarese JJ. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 1976;45:216-249.
6. Arden JR, Lynam DP, Castagnoli KP, Canfell PC, Cannon JC, Miller RD. Vecuronium in alcoholic liver disease: a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology* 1988;68:771-776.
7. Askmark H, Backman E, Gillberg PG, Henriksson KG. Quantification of extrajunctional acetylcholine receptors in human muscle biopsies. *Acta Neurol Scand* 1991;83:259-261.
8. Bell CF, Hunter JM, Jones RS, Utting JE. Use of atracurium and vecuronium in patients with oesophageal varices. *Br J Anaesth* 1985;57:160-168.
9. Bell PF, Mirakhur RK, Clarke RS. Dose-response studies of atracurium, vecuronium and pancuronium in the elderly. *Anaesthesia* 1989;44:925-927.
10. Bencini AF, Scaf AH, Sohn YJ, Kersten-Kleef UW, Agoston S. Hepatobiliary disposition of vecuronium bromide in man. *Br J Anaesth* 1986;58:988-995.
11. Bencini AF, Scaf AH, Sohn YJ, Meistelman C, Lienhart A, Kersten UW, Schwarz S, Agoston S. Disposition and urinary excretion of vecuronium bromide in anesthetized patients with normal renal function or renal failure. *Anesth Analg* 1986;65:245-251.
12. Berger JL, Depoix JP, Demetriou M, Lavaud E, Duvaldestin P. [Comparative study of ORG NC 45 and pancuronium during anesthesia]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1983;2:17-22.

13. Bergeron L, Bevan DR, Berrill A, Kahwaji R, Varin F. Concentration-effect relationship of cisatracurium at three different dose levels in the anesthetized patient. *Anesthesiology* 2001;95:314-323.
14. Bevan DR, Donati F, Gyasi H, Williams A. Vecuronium in renal failure. *Can Anaesth Soc J* 1984;31:491-496.
15. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia: its possible role in cardiac surgery. *Arch Surg* 1950;132:849-866.
16. Boucher JK, Rudy LWJ, Edmunds LHJ. Organ blood flow during pulsatile cardiopulmonary bypass. *J Appl Physiol* 1974;36:86-90.
17. Bowman WC. Physiology and pharmacology of neuromuscular transmission, with special reference to the possible consequences of prolonged blockade. *Intensive Care Med* 1993;19 Suppl 2:S45-S53
18. Brandom BW, Stiller RL, Cook DR, Woelfel SK, Chakravorti S, Lai A. Pharmacokinetics of Atracurium in Anaesthetized Infants and Children. *British Journal of Anaesthesia* 1986;58:1210-1213.
19. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, fibrillating, and arrested heart. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;73:87-94.
20. Buzello W., Pollmaecher T., Schluermann D., Urbanyi B. The Influence of Hypothermic Cardiopulmonary Bypass on Neuromuscular Transmission in the Absence of Muscle Relaxants. *Anesthesiology* 1986;64:279-281.
21. Buzello W., Schluermann D., Pollmaecher T., Spillner G. Unequal Effects of Cardiopulmonary Bypass-induced Hypothermia on Neuromuscular Blockade from Constant Infusion of Alcuronium, d-Tubocurarine, Pancuronium, and Vecuronium. *Anesthesiology* 1987;66:842-846.
22. Buzello W., Schluermann D., Schindler M., Spillner G. Hypothermic Cardiopulmonary Bypass and Neuromuscular Blockade by Pancuronium and Vecuronium. *Anesthesiology* 1985;62:201-204.
23. Caldwell JE, Heier T, Wright PM, Lin S, McCarthy G, Szenohradszky J, Sharma ML, Hing JP, Schroeder M, Sessler DI. Temperature-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology* 2000;92:84-93.
24. Chow I, Cohen MW. Developmental changes in the distribution of acetylcholine receptors in the myotomes of *Xenopus laevis*. *J Physiol* 1983;339:553-571.
25. Churchill-Davidson HC, Wise RP. Neuromuscular transmission in the newborn infant. *Anesthesiology* 1963;24:271-278.

26. Courtney J, Steinbach JH. Age changes in neuromuscular junction morphology and acetylcholine receptor distribution on rat skeletal muscle fibres. *J Physiol* 1981;320:435-447.
27. Cronnelly R, Fisher DM, Miller RD, Gencarelli P, Nguyen-Gruenke L, Castagnoli NJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC45) and pancuronium in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1983;58:405-408.
28. Crul JF, Booij LH. First clinical experiences with ORG NC 45. *Br J Anaesth* 1980;52 Suppl 1:49S-52S.
29. d'Hollander AA, Duvaldestin P, Henzel D, Nevelsteen M, Bomblet JP. Variations in pancuronium requirement, plasma concentration, and urinary excretion induced by cardiopulmonary bypass with hypothermia. *Anesthesiology* 1983;58:505-509.
30. Denny N.M., Kneeshaw J.D. Vecuronium and atracurium infusions during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1986;41:919-922.
31. Docherty JR, McGrath JC. A comparison of the effects of pancuronium bromide and its monoquaternary analogue, ORG NC 45, on autonomic and somatic neurotransmission in the rat. *Br J Pharmacol* 1980;71:225-233.
32. Docherty JR, McGrath JC. A comparison of the relaxant and autonomic effects of pancuronium and its monoquaternary derivative Organon NC 45 in the pithed rat [proceedings]. *Br J Pharmacol* 1980;68:140P-141P.
33. Donati F, Meistelman C. Transmission neuromusculaire et monitoring de la curarisation. In: Samii K, ed. *Anesthesie-reanimation chirurgicale*. Paris: Flammarion Medecine-sciences, 1990:60-68.
34. Du Souich P, Verges J, Erill S. Plasma protein binding and pharmacological response. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:435-440.
35. Ducharme J, Varin F, Bevan DR, Donati F. Importance of early blood sampling on vecuronium pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Pharmacokinet* 1993;24:507-518.
36. Duvaldestin P, Henzel D. Binding of tubocurarine, fazadinium, pancuronium and Org NC 45 to serum proteins in normal man and in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982;54:513-516.
37. Eger RR, Eger EI. Effect of temperature and age on the solubility of enflurane, halothane, isoflurane, and methoxyflurane in human blood. *Anesth Analg* 1985;64:640-642.
38. Ellis RJ, Hoover E, Gay WA, Ebert PA. Metabolic alterations with profound hypothermia. *Arch Surg* 1974;109:659-663.

39. Engbaek J, Mortensen CR. Monitoring of neuromuscular transmission. *Ann Acad Med Singapore* 1994;23:558-565.
40. Engbaek J, Skovgaard LT, Friis B, Kann T. The effect of temperature on the evoked EMG response. *Anesthesiology* 1989;71:A810
41. Engbaek J, Skovgaard LT, Friis B, Kann T, Viby-Mogensen J. Monitoring of the neuromuscular transmission by electromyography (I). Stability and temperature dependence of evoked EMG response compared to mechanical twitch recordings in the cat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:495-504.
42. Eriksson L.I., Jensen E., Viby-Mogensen J., Lennmarken C. Train-of-four (TOF) response following prolonged neuromuscular monitoring. Influence of peripheral temperature. *Anesthesiology* 1989;71 No 3A, Sept 1989:A827(Abstract)
43. Eriksson L.I., Lennmarken C., Jensen E., Viby-Mogensen J. Twitch tension and train-of-four ratio during prolonged neuromuscular monitoring at different peripheral temperatures. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:247-252.
44. Fahey MR, Morris RB, Miller RD, Nguyen TL, Upton RA. Pharmacokinetics of Org NC45 (norcuron) in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth* 1981;53:1049-1053.
45. Fahey MR, Morris RB, Miller RD, Sohn YJ, Cronnelly R, Gencarelli P. Clinical pharmacology of ORG NC45 (NorcuronTM): a new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 1981;55:6-11.
46. Feldman S.A. Factors affecting neuromuscular block. Hypothermia. In: Churchill-Davidson HC, ed. *A practice of anesthesia*. London: Lloyd-Luke, 1984:720-722.
47. Fisher DM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine in infants, children, and adults. *Anesthesiology*. 1982;57:203-208.
48. Fisher DM, Castagnoli K, Miller RD. Vecuronium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1985;37:402-406.
49. Fisher DM, Miller RD. Neuromuscular effects of vecuronium (ORG NC45) in infants and children during N₂O, halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1983;58:519-523.
50. Flynn P.J., Hughes R., Walton B. Use of atracurium in cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass with induced hypothermia. *Br.J.Anaesth.* 1984;56:967-971.
51. Flynn P.J., Hughes R., Walton B., Jothilingam S. Use of atracurium infusion for general surgical procedures including cardiac surgery with induced hypothermia. *Br.J.Anaesth.* 1983;55:135S-138S.

52. Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY, Dietrich WD, Busto R. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1992;4:189-225.
53. Gramstad L, Lilleaasen P, Minsaas B. Comparative study of atracurium, vecuronium (Org NC 45) and pancuronium. *Br J Anaesth* 1983;55 Suppl 1:95S-96S.
54. Grob D, Namba T. Characteristics and mechanism of neuromuscular block in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976;274:143-173.
55. Guy HR. A structural model of the acetylcholine receptor channel based on partition energy and helix packing calculations. *Biophys J* 1984;45:249-261.
56. Heier T., Caldwell J.E., Sessler D., Kitts J.B., Miller R.D. The relationship Between Adductor Pollicis Twitch Tension and Core, Skin, and Muscle Temperature during Nitrous Oxide-Isoflurane Anesthesia in Humans. *Anesthesiology* 1989;71:381-384.
57. Heier T., Caldwell J.E., Sessler D., Miller R.D. The Effect of Local Surface and Central Cooling on Adductor Pollicis Twitch Tension during Nitrous Oxide/ Isoflurane and Nitrous Oxide/ Fentanyl Anesthesia in Humans. *Anesthesiology* 1990;72:807-811.
58. Hunter JM. Resistance to non-depolarizing neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 1991;67:511-514.
59. Hunter JM. New Neuromuscular Blocking Drugs. *Drug Therapy* 1995;332(25):1691-1699.
60. Hunter JM, Parker CJ, Bell CF, Jones RS, Utting JE. The use of different doses of vecuronium in patients with liver dysfunction. *Br J Anaesth* 1985;57:758-764.
61. Iaco AL, Contini M, Teodori G, Di Mauro M, Di Giammarco G, Vitolla G, Iovino T, Calafiore AM. Off or on bypass: what is the safety threshold? *Ann Thorac Surg* 1999;68:1486-1489.
62. Kansanaho M., Hynynen M., Olkkola K.T. Model-Driven Closed-Loop Feedback Infusion of Atracurium and Vecuronium During Hypothermic Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1997;11 No 1:58-61.
63. Karl TR. Neonatal cardiac surgery. Anatomic, physiologic, and technical considerations. *Clin Perinatol* 2001;28:159-85, vii.
64. Katz RL. Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. *Anesthesiology* 1967;28:327-336.
65. Kentner R, Dick W. [Resistance to vecuronium--a case report]. *Anaesthesiol Reanim* 1997;22:164-166.
66. Kopman A.F. The relationship of Evoked Electromyographic and Mechanical Responses following Atracurium in Humans. *Anesthesiology* 1985;63:208-211.

67. Kopman A.F. Onset Time of Neuromuscular Block as a Function of the Period of Baseline Stabilization. *Anesth Analg* 1995;81:655-655.
68. Kopman A.F., Justo M.D., Mallhi M.U., Abara C.E., Neuman G.G. The influence of changes in hand temperature on the indirectly evoked electromyogram of the first dorsal interosseous muscle. *CAN J ANAESTH* 1995;42:12:1090-1095.
69. Koska AJ. Effect of cardiopulmonary bypass on fentanyl distribution and elimination. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1981;29:100-105.
70. Krieg N, Crul JF, Booij LH. Relative potency of ORG NC 45, pancuronium, alcuronium and tubocurarine in anaesthetized man. *Br J Anaesth* 1980;52:783-788.
71. Lebrault C, Berger JL, d'Hollander AA, Gomeni R, Henzel D, Duvaldestin P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985;62:601-605.
72. Lebrault C, Duvaldestin P, Henzel D, Chauvin M, Guesnon P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in patients with cholestasis. *Br J Anaesth* 1986;58:983-987.
73. Lee CM. Train-of-4 quantitation of competitive neuromuscular block. *Anesth Analg* 1975;54:649-653.
74. Leslie K., Franzca, Sessler D., Bjorksten A., Moayeri A. Mild Hypothermia Alters Propofol Pharmacokinetics and Increases the Duration of Action of Atracurium. *Anesth Analg* 1995;80:1007-1014.
75. Levitt-Gilmour TA, Salpeter MM. Gradient of extrajunctional acetylcholine receptors early after denervation of mammalian muscle. *J Neurosci* 1986;6:1606-1612.
76. Lewis DG, Mackenzie A. The effect of mild hypothermia and hyperventilation on acid-base balance in major vascular surgery. *Br J Anaesth* 1972;44:1085-1088.
77. Linderkamp O, Strohhacker I, Versmold HT, Klose H, Riegel KP, Betke K. Peripheral circulation in the newborn: interaction of peripheral blood flow, blood pressure, blood volume, and blood viscosity. *Eur J Pediatr* 1978;129:73-81.
78. Lodge AJ, Undar A, Daggett CW, Runge TM, Calhoon JH, Ungerleider RM. Regional blood flow during pulsatile cardiopulmonary bypass and after circulatory arrest in an infant model. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1243-1250.
79. Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP, Canfell PC, Caldwell J, Arden J, Miller RD. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. *Anesthesiology* 1988;69:227-231.

80. Marshall IG, Gibb AJ, Durant NN. Neuromuscular and vagal blocking actions of pancuronium bromide, its metabolites, and vecuronium bromide (Org NC45) and its potential metabolites in the anaesthetized cat. *Br J Anaesth* 1983;55:703-714.
81. Marshall RJ, McGrath JC, Miller RD, Docherty JR, Lamar JC. Comparison of the cardiovascular actions of ORG NC 45 with those produced by other non-depolarizing neuromuscular blocking agents in experimental animals. *Br J Anaesth* 1980;52 Suppl 1:21S-32S.
82. Martyn JA, Szyfelbein SK, Ali HH, Matteo RS, Savarese JJ. Increased d-tubocurarine requirement following major thermal injury. *Anesthesiology* 1980;52:352-355.
83. Mathie RT. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. *Crit.Care Med.* 1993;21:S72-S76
84. Meakin G, Shaw EA, Baker RD, Morris P. Comparison of Atracurium-Induced Neuromuscular Blockade In Neonates, Infants and Children. *Br J Anaesth* 1988;60:171-175.
85. Meistelman C, Agoston S, Kersten UW, Saint-Maurice C, Bencini AF, Loose JP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium and pancuronium in anesthetized children. *Anesth.Analg.* 1986;65:1319-1323.
86. Melrose DG, Dieger DB, Bentall HH, Baker JBE. Elective cardiac arrest: preliminary communications. *Lancet* 1955;2:21-22.
87. Meretoja O.A. Neuromuscular Blocking Agents in Paediatric Patients: Influence of Age on the Response. *Anaesth Intens Care* 1990;18:440-448.
88. Meretoja OA. Is vecuronium a long-acting neuromuscular blocking agent in neonates and infants? *Br.J.Anaesth.* 1989;62:184-187.
89. Meretoja OA. Vecuronium infusion requirements in pediatric patients during fentanyl-N₂O-O₂ anesthesia. *Anesth.Analg.* 1989;68:20-24.
90. Meretoja OA, Wirtavuori K, Neuvonen PJ. Age-dependence of the dose-response curve of vecuronium in pediatric patients during balanced anesthesia. *Anesth.Analg.* 1988;67:21-26.
91. Miller R.D. Skeletal Muscle relaxants. In: Katzung BG., ed. *Basic & Clinical Pharmacology*. Norwalk: Appleton & Lange, 1995:404-431.
92. Mitchell MM, Ali HH, Savarese JJ. Myotonia and neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology* 1978;49:44-48.
93. Neubig RR, Cohen JB. Equilibrium binding of [3H]tubocurarine and [3H]acetylcholine by Torpedo postsynaptic membranes: stoichiometry and ligand interactions. *Biochemistry* 1979;18:5464-5475.

94. Olinger GN, Maloney PJ, Mulder JV Jr, Buckberg GD. Coronary revascularization in "high" versus "low-risk" patients. *Ann Surg* 1985;182:293-301.
95. Orko R, Alila A, Rosenberg PH. Effect of biliary obstruction on muscle relaxation with vecuronium. *Eur J Anaesthesiol* 1988;5:9-14.
96. Parsons SM, Prior C, Marshall IG. Acetylcholine transport, storage, and release. *Int Rev Neurobiol* 1993;35:279-390.
97. Paton WD, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 1967;191:59-90.
98. Rebeyka I., Cooper M.M., Elliott M. Physiological manipulations employed during cardiopulmonary bypass. In: Richard A.Jonas, Martin J.Elliott, eds. *Cardiopulmonary bypass in neonates, infants and young children*. Avon: The Bath Press, 2001:54-100.
99. Reynolds JA, Karlin A. Molecular weight in detergent solution of acetylcholine receptor from *Torpedo californica*. *Biochemistry* 1978a;17:2035-2038.
100. Rodriguez de Lores Arnaiz G. Molecular aspects of acetylcholine release: an overview. *Progress in Brain Research* 1993; 98: 213-218.
101. Rosow C., Eckhardt W.F. The Pharmacology of Cardiopulmonary Bypass. *Seminars in Anesthesia* 1991;X No 2 (June):122-128.
102. Segredo V, Shin YS, Sharma ML, Gruenke LD, Caldwell JE, Khuenl-Brady KS, Agoston S, Miller RD. Pharmacokinetics, neuromuscular effects, and biodisposition of 3-desacetylvecuronium (Org 7268) in cats. *Anesthesiology* 1991;74:1052-1059.
103. Shanks CA, Avram MJ, Fragen RJ, O'Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium administered by bolus and infusion during halothane or balanced anesthesia. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1987;42:459-464.
104. Shorten G, Goudsouzian N. Neuromuscular Blocking Agents of Intermediate Duration in Children. *Cahiers d'Anesthésiologie* 1992;40(3):183-191.
105. Silverman DG, Swift CA, Dubow HD, O'Connor TZ, Brull SJ. Variability of onset times within and among relaxant regimens. *J Clin Anesth* 1992;4:28-33.
106. Smeulers N.J., Wierda J.M.K.H., van den Broek L., Gallandat Huet R.C.G., Hennis P.J. Hypothermic cardiopulmonary bypass influences the concentration-response relationship and the biodisposition of rocuronium. *European Journal of Anaesthesiology* 1995;12 (Suppl. 11):91-94.
107. Smeulers NJ. Effects of hypothermic cardiopulmonary bypass on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 1995;9:700-705.

108. Smit LM, Veldman H, Jennekens FG, Molenaar PC, Oen BS. A congenital myasthenic disorder with paucity of secondary synaptic clefts: deficiency and altered distribution of acetylcholine receptors. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:346-356.
109. Smith G, Aitkenhead AR. Aspects of intensive care. *Br J Anaesth* 1986;58:137
110. Sohn YJ, Bencini AF, Scaf AH, Kersten UW, Agoston S. Comparative pharmacokinetics and dynamics of vecuronium and pancuronium in anesthetized patients. *Anesth.Analg.* 1986;65:233-239.
111. Standaert FG. Release of transmitter at the neuromuscular junction. *Br J Anaesth* 1982;54:131-145.
112. Standaert FG, Dretchen KL. Cyclic nucleotides in neuromuscular transmission. *Anesth Analg* 1981;60:91-99.
113. Taylor KM, Bain WH, Maxted KJ, Hutton MM, McNab WY, Caves PK. Comparative studies of pulsatile and nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass. I. Pulsatile system employed and its hematologic effects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978;75:569-573.
114. Thornberry E.A., Mazumdar B. The effect of changes in arm temperature on neuromuscular monitoring in the presence of atracurium blockade. *Anaesthesia* 1988;43:447-449.
115. Thornton RJ. Proceedings: The effect of hypothermia on neuromuscular conduction. *Br.J.Anaesth.* 1976;48:264
116. Tschida SJ, Graupe KJ, Hoey LL, Vance-Bryan K. Resistance to nondepolarizing neuromuscular blocking agents. *Pharmacotherapy* 1996;16:409-418.
117. Undar A, Vaughn WK, Calhoon JH. The effects of cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest on blood viscoelasticity and cerebral blood flow in a neonatal piglet model. *Perfusion* 2000;15:121-128.
118. Vand, V, Bencini A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Org NC 45 in man. *Br J Anaesth* 1980;52 Suppl 1:37S-41S.
119. Walker J.S., Brown K.F., Shanks C.A. Alcuronium kinetics in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Br.J.Pharmac.* 1983;15:237-244.
120. Ward D., Crowley J., Johns T.R. Effect of temperature at the neuromuscular junction. *American Journal of Physiology* 1972;222 No 1:217-219.
121. Waud BE, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* 1972a;37:417-422.

122. Waud BE, Waud DR. The relation between the response to "train-of-four" stimulation and receptor occlusion during competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 1972b;37:413-416.
123. Westra P, Houwertjes MC, Wesseling H, Meijer DK. Bile salts and neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth* 1981;53:407-415.
124. Yamamura HI, Snyder SH. High affinity transport of choline into synaptosomes of rat brain. *J Neurochem* 1973;21:1355-1374.