

2m11.3005.5

Université de Montréal

Influence de la technique anesthésique avec isoflurane ou propofol sur la
relation pharmacocinétique-pharmacodynamique du rocuronium

par

Alexandrina Dragne
Faculté de Pharmacie

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

Septembre 2001

© Alexandrina Dragne, 2001



QV
705
U58
2002
V.009

Université de Montréal

Alexandra Girard
Faculté de Pharmacie

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

Septembre 2002

Alexandra Girard 2002



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Influence de la technique anesthésique avec isoflurane ou propofol sur la
relation pharmacocinétique-pharmacodynamique du rocuronium

Présenté par :
Alexandrina Dragne

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président - rapporteur :

NOBUHARU YAMAGUCHI

Directeur de Recherche :

FRANCE VARIN

Membre du jury :

FRANCOIS DONATI

Mémoire accepté le : _____

SOMMAIRE

Il est bien connu que les agents anesthésiques inhalateurs surtout l'isoflurane, prolongent l'effet des bloqueurs neuromusculaires. Cette interaction pourrait être d'origine dynamique, étant souvent attribuée à l'augmentation de la sensibilité de la jonction neuromusculaire. Toutefois, on n'a pas encore exclu la contribution d'effet pharmacocinétique. Le propofol, agent anesthésique intraveineux a été introduit sur le marché dans les dernières années. Les valeurs obtenues sur la clairance et le volume de distribution du doxacurium chez des patients anesthésiés avec propofol étaient nettement inférieures comparativement à celles obtenues avec isoflurane. Même s'il s'agit de deux études distinctes, la différence dans la méthodologie (échantillonnage artériel versus veineux) ne suffisait pas à expliquer une diminution de 50% de la clairance. L'isoflurane, est un agent vasodilatateur important qui produit une grande chute dans la résistance vasculaire systémique sans modifier le débit cardiaque. Par contre, le propofol a un effet dépresseur direct sur le myocarde et diminue en même temps la résistance vasculaire périphérique, deux facteurs importants dans le mécanisme de la dépression cardio-vasculaire. En effet, ces deux agents présentent des propriétés hémodynamiques distinctes et peuvent influencer différemment le flux sanguin hépatique, et modifier ainsi l'élimination du rocuronium dont la principale voie d'excrétion est hépato-biliaire.

Ces constatations ont mené au présent projet qui tente d'expliquer les mécanismes PK-PD impliqués dans la relation entre le rocuronium, et deux agents anesthésiques soit l'isoflurane et le propofol. Cette étude vise à élucider si le propofol a un effet sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie du rocuronium et si la potentialisation du blocage neuromusculaire, observé sous anesthésie avec isoflurane est d'origine cinétique ou dynamique. Cette approche confère au projet son originalité.

Dix patients ont été randomisés pour recevoir soit une anesthésie avec isoflurane ou avec propofol. Tous les patients ont subi des interventions chirurgicales d'une durée minimale de deux heures. Deux doses de rocuronium de 0.5 mg/kg et de 0.3mg/kg ont été administrées à une heure d'intervalle. Pour produire la paralysie musculaire, une dose intraveineuse de 0.5 mg/kg a été administrée au début de la chirurgie suite à l'induction de l'anesthésie avec une des deux techniques. Après une heure, temps nécessaire au tissu musculaire pour s'équilibrer avec la pression partielle des anesthésiques volatiles dans le sang, la deuxième dose a été injectée. La durée et l'intensité du blocage neuromusculaire ont été évaluées pour les deux doses, pendant toute la période de l'anesthésie, en mesurant la force de contraction de l'adducteur du pouce produit par l'application au nerf ulnaire d'un stimulus supra maximal. Pour quantifier le rocuronium et ses métabolites, avant et après l'administration de la deuxième dose, des échantillons de sang artériel ont été prélevés sur une période de six heures et ont été analysés par une méthode HPLC associée à une détection électrochimique. Le profil concentrations

plasmatiques en fonction du temps a été décrit à l'aide d'un modèle tricompartimental. On a dérivé la constante d'équilibre du myorelaxant vers le sang et le compartiment effet (K_{eo}), paramètre qui vise à établir une relation entre les concentrations plasmatiques et l'effet clinique. Un modèle sigmoïde E_{max} nous a servi pour déterminer la EC_{50} , paramètre qui représente la concentration du bloqueur neuromusculaire (BNM) au niveau de la jonction neuromusculaire pour un degré de paralysie de 50%.

L'analyse des paramètres pharmacocinétiques n'a pas relevé de différence significative entre les deux groupes. D'un point de vue pharmacodynamique, dans les deux groupes, après la première dose de rocuronium, le temps requis à l'installation du bloc, la durée du blocage neuromusculaire ainsi que l'indice de récupération, de T 25% à T 75%, ont présenté des valeurs semblables sous les deux types d'anesthésie. Par contre après la deuxième dose, le blocage neuromusculaire s'est installé beaucoup plus rapidement, dans les deux groupes. La durée du blocage neuromusculaire a été deux fois plus longue sous isoflurane tandis que sous propofol, cette valeur est demeurée inchangée par rapport à la première dose. La valeur de la EC_{50} a été aussi réduite de 40% dans le groupe isoflurane.

En conclusion, cette étude suggère qu'il n'y aurait pas d'interaction PK ou PD entre le rocuronium et le propofol et que l'effet de potentialisation du blocage neuromusculaire observé avec isoflurane serait uniquement d'origine dynamique.

MOTS-CLÉS

Bolus

Bloqueur neuromusculaire

Rocuronium

Isoflurane

Propofol

Pharmacocinétique

Pharmacodynamie

SUMMARY

It is well-known that the inhaled anesthetic agents especially isoflurane, prolong the effect of neuromuscular blocking drugs. This interaction could be of dynamic origin, being often explained by an increased sensitivity at the neuromuscular junction. However, the effect of the pharmacokinetic contribution was not yet excluded. Propofol, an intravenous anesthetic agent, was introduced on the market into the last years. The values obtained on the clearance and the volumes of distribution of doxacurium among patients under propofol anesthesia, were certainly lower compared to those obtained under isoflurane anesthesia. Even if there are two distinct studies, the differences in methodology (arterial versus venous sampling) were not enough to explain a clearance reduction of 50%. Isoflurane, is a significant vasodilator agent which produces a great fall in systemic vascular resistance without modifying the cardiac flow. On the other hand, propofol has a direct depressor effect on the myocardium and in the same time decreases the peripheral vascular resistance, two significant factors in the mechanism of the cardiovascular depression. Indeed, these two agents present distinct hemodynamic properties and can influence hepatic blood flow differently, and thus modify the elimination of the rocuronium, whose principal way of excretion is hepato-biliary.

These observations led to the present project which tries to explain the PK-PD mechanisms implied in the relation between rocuronium, and two anesthetic agents, isoflurane and propofol. This study aims to elucidate if propofol has an effect on the pharmacokinetic or the pharmacodynamics of rocuronium and if the potentiating effect on neuromuscular blockade, observed under isoflurane anaesthesia is kinetic or dynamic origin. This approach confers to the project its originality.

Ten patients were randomized to receive either an anesthesia with isoflurane or propofol. All the patients underwent elective surgery of at least two hours duration. Two bolus doses of rocuronium of 0.5 mg/kg and 0.3mg/kg were administered at one hour interval. To produce the muscular paralysis, an intravenous bolus of 0.5 mg/kg was administered at the beginning of the surgery following the induction of the anesthesia with one of the two techniques. After one hour, time necessary for muscle tissue to equilibrate with the partial pressure of the volatile anesthetics in blood, the second dose was injected. The duration and the intensity of neuromuscular blockade were evaluated for the two doses, for all the period of anesthesia, by measuring the force of contraction of the adductor pollicis, produced by the stimulation of the ulnar nerve with single supramaximal twitches. To quantify rocuronium and its metabolites, before and after the administration of the second dose, samples of arterial blood were taken over a six hours period, and were analyzed by a HPLC method associated with an electrochemical detection. The plasma

concentrations versus time profile were described using a three-compartment model. One derived the equilibrium rate constant of the neuromuscular blocking drug towards blood and the effect compartment (K_{eo}), parameter which aims to establish a relation between the plasmatic concentrations and the clinical effect. A sigmoid E_{max} model was used to determine the EC_{50} , parameter which represents the concentration of the neuromuscular blocking drug at the neuromuscular junction for a 50% degree of paralysis.

The analysis of pharmacokinetic parameters did not concern significant difference between the two groups. From a pharmacodynamic point of view, in the two groups after the first dose of rocuronium, the time necessary to the installation of the blockade, the duration of the neuromuscular blockade as well as the recovery index, from T 25% to T 75%, presented similar values under the two types of anesthesia. On the other hand after the second dose, neuromuscular blockade settled much more quickly in the two groups. The duration of neuromuscular blockade was twice longer under isoflurane while under propofol, this value remained unchanged compared to the first dose. The EC_{50} value was also reduced by 40% in the isoflurane group.

In conclusion, this study suggests that there would not be a PK or PD interaction between rocuronium and propofol and that the potentiating effect of neuromuscular blockade observed with isoflurane would be only of dynamic origin.

KEY WORDS

Bolus

Neuromuscular blocking drug

Rocuronium

Isoflurane

Propofol

Pharmacokinetic

Pharmacodynamic

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE, MOTS-CLÈS.....	i
SUMMARY, KEY WORDS.....	ia
TABLE DES MATIÈRES.....	v
LISTE DES TABLEAUX.....	viii
LISTE DES FIGURES.....	x
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xii
1. TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE.....	1
1.1. Physiologie de la transmission neuromusculaire.....	1
1.1.1. Synthèse et stockage de l'acétylcholine.....	2
1.1.2. Libération de l'acétylcholine.....	3
1.1.3. Récepteurs synaptiques.....	5
1.1.4. La contraction musculaire.....	6
1.2. Effet synaptique des curares.....	7
1.3. Évaluation de la fonction neuromusculaire.....	9
1.3.1. Enregistrement de la transmission neuromusculaire.....	11
1.3.2. Stimulation unique (single twitch).....	12

2. BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES.....	14
2.1. Historique des bloqueurs neuromusculaires.....	14
2.2. Classification et propriétés des bloqueurs neuromusculaires.....	15
3. BROMURE DE ROCURONIUM.....	17
3.1. Introduction.....	17
3.2. Description.....	18
3.3. Mécanisme d'action.....	19
3.4. Indication et mode d'administration.....	21
3.5. Cinétique du rocuronium.....	24
3.5.1. Distribution et liaison protéique	24
3.5.2. Métabolisme et élimination.....	25
4. EXTRACTION HÉPATO-BILIAIRE DES MÉDICAMENTS.....	30
4.1. Influence du débit sanguin sur l'extraction hépatique du médicament.....	30
4.2. Élimination biliaire des médicaments et le cycle entérohépatique.....	33
5. CARACTÉRISTIQUES DE LA PROCÉDURE ANESTHÉSIQUE.....	36
5.1. Effet hémodynamique des anesthésiques volatiles.....	36
5.2. Effet hémodynamique des anesthésiques intraveineux.....	38

6. RELATION CONCENTRATION-EFFET.....	42
6.1. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique.....	42
6.2. Analyse pharmacocinétique.....	42
6.2.1. Analyse pharmacocinétique par modèles compartimentaux.....	43
6.2.2. Analyse pharmacocinétique par modèle non-compartimental.....	46
6.3. Lien PK-PD.....	48
6.4. Analyse pharmacodynamique.....	52
7. ARTICLE.....	54
7.1. Abstract.....	55
7.2. Introduction.....	58
7.3. Methods.....	60
7.4. Results.....	67
7.5. Discussion.....	74
7.6. Références.....	79
8. DISCUSSION.....	82
9. BIBLIOGRAPHIE.....	96
ANNEXE A.....	xvi
REMERCIEMENTS.....	xix

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I	Facteurs qui influencent le flux sanguin hépatique.....	32
TABLEAU II	Effets hémodynamiques des anesthésiques.....	41
TABLE III	Pharmacokinetic parameters of rocuronium bromide, following a second intravenous bolus of $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ under isoflurane or propofol anesthesia.....	69
TABLE IV	Pharmacodynamic parameters of rocuronium bromide, following a first intravenous bolus of $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and a second bolus of $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ under isoflurane or propofol anesthesia.....	70
TABLE V	Pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters of rocuronium bromide, following a second bolus of $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ under isoflurane or propofol anesthesia.....	71
TABLEAU VI	Tableau comparatif des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur le rocuronium administré en bolus, sous anesthésie avec isoflurane	94

TABLEAU VII	Tableau comparatif des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur le rocuronium administré en bolus, sous anesthésie avec propofol.....	95
-------------	--	----

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1	Schéma de la jonction neuromusculaire.....	10
FIGURE 2	Tracé du bloc neuromusculaire.....	13
FIGURE 3	Structure moléculaire du rocuronium.....	20
FIGURE 4	Différentes étapes de la modélisation PK-PD.....	50
FIGURE 5	Rocuronium's plasma concentrations after the administration of a second dose of $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, at 60 min, under isoflurane or propofol anesthesia	72
	(A) patients isoflurane group (n=5)	
	(B) patients propofol group (n=5)	
FIGURE 6	Neuromuscular block after the administration of a first dose of $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and of the second dose of $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, at 60 min, under isoflurane or propofol anesthesia	73
	(A) patients isoflurane group (n=5)	
	(B) patients propofol group (n=5)	

- FIGURE 7 Courbes des logarithmes des concentrations plasmatiques du rocuronium (expérimentales et simulées), en fonction du temps chez un patient du groupe isoflurane (A) et un patient du groupe propofol (B).....87
- FIGURE 8 Modélisation cinétique-dynamie du rocuronium chez un patient du groupe isoflurane (A) et un patient du groupe propofol(B).....92
- FIGURE 9 Courbes sigmoïdales du bloc expérimental et prédit en fonction des concentrations plasmatiques du rocuronium dans le compartiment effet chez un patient du groupe isoflurane et un patient du groupe propofol.....93

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

A	Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'intersection sur l'ordonnée de l'extrapolation de la droite de distribution rapide
α	Constante complexe de transfert liée à la phase de distribution rapide
ACh	Acétylcholine
ASA	American Society of Anesthesiologists
AUC	Aire sous la courbe
AUCM	Aire sous le moment de la courbe
ATP	Adénosine triphosphate
B	Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'extrapolation de la droite de distribution lente
β	Constante complexe de transfert liée à la phase de distribution lente
BNM	Bloqueur neuromusculaire
BNMs	Bloqueurs neuromusculaires
C	Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'extrapolation de la droite d'élimination
cf.	Voir, se référer à
γ	Constante complexe de transfert liée à la phase d'élimination
γ^1	Pente de la sigmoïde de l'effet en fonction de la concentration dans le compartiment effet
Cl	Clairance totale
C_{\max}	Concentration maximale
Délai d'action	Temps entre l'injection du bloqueur neuromusculaire et l'obtention du blocage maximal

d-TC	d-tubocurarine
Durée _{25%}	Temps entre l'injection du bloqueur neuromusculaire et la récupération de 25% de la fonction neuromusculaire)
EC ₅₀	Concentration dans le compartiment effet à 50% de bloc maximal
EC ₉₀	Concentration dans le compartiment effet à 90% de bloc maximal
EC ₉₅	Concentration dans le compartiment effet à 95% de bloc maximal
ED ₅₀	Dose nécessaire à l'obtention d'un bloc à 50%
ED ₉₅	Dose nécessaire à l'obtention d'un bloc à 95%
E _{max}	Effet maximal
ECEMG	Electromécanomyographe
hr	heures
Hz	Hertz
HPLC	Chromatographie liquide haute-performance
K _{eo}	Constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment effet
IV	Intra-veineux(se)
JNB	Jonction neuromusculaire
MRT	Temps de résidence moyen
ms	Milli-seconde
mV	Milli-volt
n	Nombre de patients
nm	Nanomètre
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
r ²	Coefficient de concordance
RChn	Récepteur(s) cholinergique(s) nicotinique(s)
RI _(25-75%)	Indice de récupération entre 25 et 75% de la fonction neuromusculaire

SD	Écart-type
SEM	Erreur-type
SNAP-25	Synaptosome Associated 25-kDa Protein
SNARE	SNAP Receptors
ST	Single twitch
$T_{1/2}$	Temps de demi-vie
TOF	Train-Of-Four
VAMP	Vesicle Associated Membrane Protein
V_c	Volume apparent de distribution du compartiment central
$V_{d_{ss}}$	Volume apparent de distribution à l'état d'équilibre

1. TRANSMISSION NEUROMUSCULAIRE

Les bloqueurs neuromusculaires agissent au niveau de la transmission neuromusculaire en empêchant l'action physiologique de l'acétylcholine, médiateur chimique responsable de la contraction musculaire. Pour bien comprendre le mécanisme d'action des curares, il est nécessaire de connaître le fonctionnement normal de la jonction neuromusculaire.

1.1. Physiologie de la transmission neuromusculaire

La contraction musculaire est produite suite à l'arrivée de l'influx nerveux à la jonction neuromusculaire qui fait la liaison entre le nerf moteur et le muscle. Le médiateur chimique de ce processus, l'acétylcholine (ACh), est la clé de la transmission neuromusculaire. Dans les muscles squelettiques, l'influx électrique généré par le potentiel d'action du nerf est trop faible pour initier un potentiel d'action musculaire et l'ACh agit comme amplificateur chimique pour assurer cette transmission. L'ACh est synthétisée dans les terminaisons nerveuses où elle est entreposée dans des vésicules et ensuite libérée dans la fente synaptique. Le neurotransmetteur a alors accès aux récepteurs cholinergiques nicotiques situés sur la plaque motrice au niveau de la membrane cellulaire de la fibre musculaire adjacente. La liaison de l'ACh aux récepteurs post-synaptiques provoque une dépolarisation de la plaque motrice ce qui donne naissance à un potentiel d'action qui enclenche le processus de contraction musculaire. La plaque motrice contient aussi des enzymes

appelées acétylcholinestérases, qui ont le rôle de détruire l'ACh (Martyn *et al.*, 1992).

1.1.1. Synthèse et stockage de l'acétylcholine

L'acétylcholine est synthétisée à partir d'une molécule d'acétylcoenzyme A et de choline dans le cytoplasme des terminaisons nerveuses. Cette réaction est catalysée par l'enzyme acétylcholine transférase. Pendant que l'acétylcoenzyme A est générée dans les mitochondries neuronales, la choline provient principalement de la fente synaptique où elle s'est régénérée suite à l'hydrolyse de l'ACh ou par diffusion du plasma. Elle traverse la membrane pré-synaptique grâce à un système de transport qui a une grande affinité pour la choline et dépend de l'entrée de sodium. La synthèse de l'ACh est influencée par sa concentration dans les vésicules, une diminution de celle-ci augmente la captation de choline et stimule ainsi le processus de synthèse de l'ACh (Yamamura et Snyder, 1973).

Un faible quantité d'ACh se trouve sous forme libre dans les terminaisons nerveuses, la majeure partie étant entreposée dans des vésicules. Pour entrer à l'intérieur de ces vésicules, l'ACh doit contrer un gradient de concentration, qui se fait à la faveur d'un échange de proton. En première étape, une ATPase membranaire pompe un proton (H^+) en utilisant l'ATP comme substrat énergétique pour le transformer en ADP (adénosine diphosphate) et ensuite

une protéine, nommée transporteur d'ACh, échange ce proton pour une molécule d'ACh (Marshall *et al.*, 1994).

La plupart des vésicules forment une réserve et seulement une minorité est en position de libérer immédiatement son contenu en ACh. Lorsque le nerf est stimulé à haute fréquence et que la libération d'ACh devient importante, un processus assurant une mobilisation ou transfert des vésicules de réserve vers des positions permettant une libération immédiate du neurotransmetteur est mis en action.

1.1.2. Libération de l'acétylcholine

Chaque vésicule renferme environ 10000 molécules d'ACh. De façon aléatoire, une terminaison nerveuse libère une vésicule à toutes les secondes ou demi-secondes. L'ACh libérée ainsi est insuffisante pour déclencher une contraction, mais peut causer l'apparition des potentiels de faible amplitude (0.5-1 mV), appelés potentiels de plaque miniatures (miniatures end plate potential = MEPP). Il faut que le contenu en ACh de plusieurs centaines de vésicules (200-300) soit libéré pour déclencher un potentiel d'action donnant lieu à une dépolarisation suffisante en vue de produire une contraction musculaire (Bowman *et al.*, 1993).

Le potentiel d'action qui se propage au long du nerf moteur dépolarise les terminaisons nerveuses et déclenche l'ouverture des canaux calciques, permettant ainsi l'entrée des ions de calcium à l'intérieur de l'axone. La

concentration intracellulaire de Ca^{2+} augmente, ce qui mène à l'ancrage et la fusion des vésicules avec la membrane plasmique de l'axone et ensuite à la libération de l'ACh par exocytose. La libération de l'ACh est contrôlée par plusieurs protéines de la membrane vésiculaire. Un complexe hétérotrimérique de protéines, les SNARE protéines, exerce un rôle majeur. Ce complexe comprend la synaptobrevine/VAMP, qui est située sur les vésicules d'exocytose ainsi que la SNAP-25 et la syntaxine, présentent principalement sur la membrane plasmique. L'assemblage et le désassemblage de ce complexe semblent être nécessaire dans l'exocytose. Les synaptotagmines sont des protéines vésiculaires, des sensors du calcium au niveau des terminaisons nerveuses. Elles interagissent avec les protéines du complexe SNARE, la syntaxine et la SNAP-25 et avec les phospholipides membranaires. Les synaptotagmines semblent impliquées dans l'ancrage et la fusion des vésicules tandis que la synaptophysine, une autre protéine vésiculaire interviendrait dans le processus de l'exocytose (Marshall *et al.*, 1994). L'augmentation de la concentration cellulaire en calcium couperait le lien entre la vésicule en réserve et l'actine pour permettre la mobilisation de l'ACh (Bowman *et al.*, 1990).

La majorité de l'ACh présente dans la fente synaptique provient des vésicules contenues dans les terminaisons nerveuses. Le cytoplasme du nerf fournit lui aussi une faible quantité d'ACh qui passe à travers les pores transmembranaires pré-synaptiques. Il est possible que dans ce mécanisme indépendant du Ca^{2+} , soit impliquée une pompe de $\text{Na}^+ \text{K}^+$, ATPase (Mayer *et al.*, 1981).

1.1.3. Récepteurs synaptiques

Il existe deux types de récepteurs sur lesquels l'ACh peut exercer son action pharmacologique. Les récepteurs muscariniques qui sont sensibles à l'action de la muscarine, et les récepteurs nicotiniques qui répondent à la nicotine et se trouvent au niveau des jonctions neuromusculaires des fibres musculaires squelettiques sur lesquelles agissent les bloqueurs neuromusculaires. Ces récepteurs sont situés au niveau pré- et post-synaptique.

Le rôle des récepteurs pré-synaptiques serait de veiller à mobiliser les vésicules pour que la libération de l'ACh soit maintenue lors d'une stimulation de haute fréquence (Bowman *et al.*, 1990). Le mécanisme d'action de ces récepteurs n'est pas encore élucidé. A l'heure actuelle, il en existe toutefois une hypothèse. Il est possible que l'ACh produise une dépolarisation de la terminaison nerveuse ce qui entraînerait une activation des canaux calciques.

Le récepteur nicotinique post-synaptique de la jonction neuromusculaire fait partie de la classe des canaux activés par des agonistes, canaux qui sont normalement sous l'effet d'un neurotransmetteur. Ce récepteur présente une structure pentamérique hétérologue en forme de rosette, dont le centre devient perméable sous l'effet de l'agoniste (Sastry 1993). Il est composé de cinq chaînes de glycoprotéines dont deux, appelées α , sont identiques. Les trois autres types de sous-unités sont dénommés β , γ et δ . Chaque sous-unité est

une protéine formée d'une chaîne d'acides aminés qui traversent quatre fois la membrane et dont les deux extrémités se retrouvent du côté extracellulaire de la membrane (Marshall *et al.*, 1994; Bowman *et al.*, 1993; Sastry 1993).

1.1.4. La contraction musculaire

Quand deux molécules d'ACh sont liées en même temps à chacune des deux sous-unités α , le récepteur est activé ce qui entraîne une brève ouverture (1ms) du centre du canal et permet ainsi le passage des ions de sodium et de potassium. Les ions positifs de sodium, étant en concentration plus élevée à l'extérieur de la cellule, sont attirés vers l'intérieur de la plaque motrice tant par la présence d'un potentiel électrique intracellulaire négatif que par un gradient de concentration favorable. Le potentiel électrique négatif à l'intérieur freine la sortie d'ions de potassium. Cet influx d'ions positifs entraîne une dépolarisation de la membrane musculaire. Toutefois, la dépolarisation induite doit avoir un minimum de 40 à 50 mV pour activer les canaux sodiques de la fibre musculaire. Étant présents sur toute la surface de la fibre musculaire, les canaux sodiques assurent la propagation du potentiel d'action. Le potentiel d'action déclenche le processus de contraction en activant les canaux calciques situés sur la membrane cellulaire et celle du réticulum endoplasmique. Ces canaux assurent une entrée importante de calcium dans la fibre musculaire en inhibant ainsi l'action de la troponine, une protéine intracellulaire qui empêche l'interaction entre les filaments d'actine et de myosine. Par conséquent, l'entrée

de calcium provoque une contraction musculaire en permettant aux filaments d'actine et de myosine de glisser l'un sur l'autre.

L'ACh libérée suite à la propagation de l'influx nerveux ou spontanément est détruite par une enzyme, l'acétylcholinestérase, présente dans la fente synaptique. Celle-ci hydrolyse l'ACh libre et l'ACh liée se dissocie de son récepteur pour équilibrer la baisse des concentrations libres. Si la plaque motrice n'a pas suffisamment d'ACh, les récepteurs sont moins occupés ce qui entraîne la fermeture des canaux sodiques et l'activation des canaux potassiques. Ainsi la plaque motrice revient au potentiel de repos et la contraction musculaire est terminée. Le schéma représentant la jonction neuromusculaire est illustré à la **Figure 1**.

1.2. Effet synaptique des curares

Les bloqueurs neuromusculaires exercent leur mécanisme d'action soit pas un effet dépolarisant ou nondépolarisant. Les curares dépolarisants, comme la succinylcholine, ont un mécanisme d'action complexe, qui n'est pas complètement élucidé jusqu'à maintenant. La succinylcholine se lie au récepteur acétylcholinique et stimule la dépolarisation en produisant une excitation initiale suivie par le blocage de la neurotransmission et la paralysie musculaire. Les bloqueurs dépolarisants entraînent des effets secondaires importants et pour cette raison on tente, autant que possible, de leur substituer des agents nondépolarisants. Dans le contexte de ce mémoire on va expliquer

le mécanisme d'action des curares nondépolarisants, utilisés dans la présente étude.

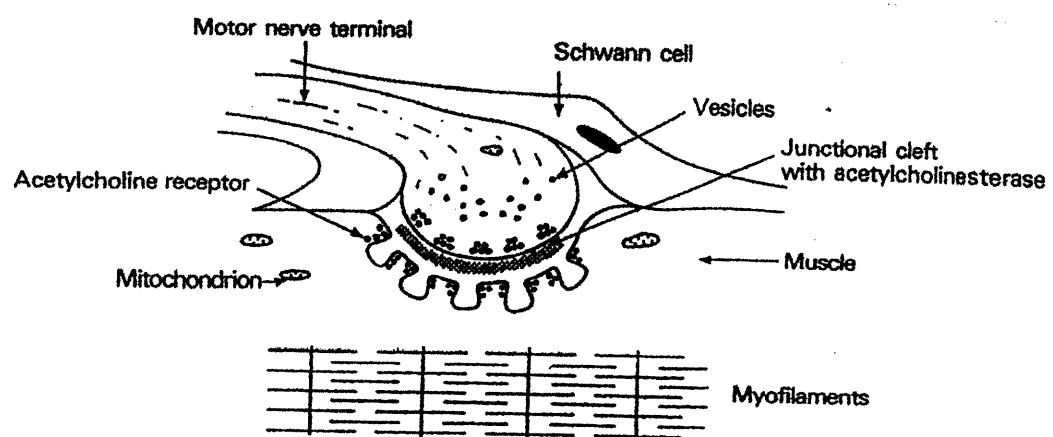
Les bloqueurs neuromusculaires agissent par compétition avec l'ACh tant au niveau pré que post-synaptique. Les effets pré-synaptiques des curares seraient d'inactiver les récepteurs responsables de la mobilisation de vésicules d'ACh tenues en réserve.

Sur les récepteurs post-synaptiques, les curares se lient au site d'action de l'ACh, situé sur la sous-unité α . Pour activer le récepteur, deux molécules d'ACh doivent s'y lier simultanément tandis qu'une seule molécule de curare suffit pour que le récepteur soit bloqué. (Paton *et al.*, 1967). Contrairement à l'ACh qui n'a besoin de se lier qu'à un petit nombre de récepteurs en vue de déclencher un potentiel d'action, les curares eux doivent occuper une grande proportion de récepteurs pour produire un bloc neuromusculaire. C'est ce qu'on appelle la marge de sécurité de la plaque motrice qui se situe entre 75 et 92% pour un blocage neuromusculaire de 5 à 95% (Paton *et al.*, 1967). En plus, cette proportion varie selon les espèces et chez le même individu, en fonction des différents muscles (Waud *et al.*, 1972). L'effet global de curarisation, au niveau d'un muscle, est évalué par rapport à la somme de l'effet d'un grand nombre de fibres musculaires qui se contractent individuellement de façon maximale. Ainsi, un bloc de 75% est le résultat de 25% de fibres actives et de 75% de fibres inactives.

La jonction neuromusculaire est difficile d'accès pour les molécules exogènes. Ainsi la diffusion des curares dans la fente synaptique est limitée ce qui ralentit l'installation du bloc neuromusculaire. Ce processus est évident surtout pour les bloqueurs neuromusculaires puissants dont on administre une faible dose, donc un petit nombre de molécules (Armstrong *et al.*, 1979; Min *et al.*, 1992). On explique ainsi la relation qui existe entre la puissance d'un bloqueur et le délai d'installation du bloc: plus un curare est puissant, plus la concentration est faible, moins de récepteurs sont occupés donc plus il mettra du temps à agir (Bowman *et al.*, 1988; Kopman *et al.*, 1989). Le rocuronium, curare utilisé dans cette étude, a une puissance faible, donc un délai d'action rapide, caractéristique hautement recherchée par les anesthésistes.

1.3. Évaluation de la fonction neuromusculaire

Le suivi de la fonction neuromusculaire permet de déterminer le temps au niveau de l'installation et de la durée d'action de blocage neuromusculaire du rocuronium, ainsi qu'au niveau de la récupération de la fonction neuromusculaire.

FIGURE 1. Schéma de la jonction neuromusculaire

De Textbook of Anesthesia

1.3.1. Enregistrement de la transmission neuromusculaire

En utilisant un stimulateur électrique de nerf périphérique on peut suivre les changements de la fonction neuromusculaire. Ce stimulateur engendre un potentiel d'action au niveau de la plaque motrice qui produit une contraction du muscle respectif. La force de cette contraction est enregistrée par un myographe électrique ou mécanique et le tracé obtenu nous aide à calculer, à différents temps, le pourcentage de bloc neuromusculaire, comparé à un bloc contrôle maximal.

L'utilisation de cette technique, en salle de chirurgie, permet à l'anesthésiste de bien doser le bloqueur neuromusculaire afin d'éviter que le patient soit partiellement paralysé sans avoir un support de ventilation adéquat. A cette fin, après la chirurgie, toute curarisation résiduelle pourra être antagonisée en utilisant un inhibiteur d'acétylcholinestérase, comme la néostigmine, la pyridostigmine ou l'édrophonium.

On utilise deux différents modes de stimulation nerveuse pour estimer la puissance d'un bloqueur neuromusculaire, soit une stimulation unique (ST = single twitch) à 0.1 Hz (Hertz), soit une salve-de-quatre (TOF = train-of-four) à 2 Hz. Les opinions sur l'utilisation de l'une ou de l'autre méthode sont partagées. Certains auteurs affirment que l'information obtenue par une stimulation unique est différente de celle obtenue par la stimulation TOF, cette dernière suggérant une plus grande sensibilité et apparemment une plus grande puissance du bloqueur neuromusculaire (Cooper *et al.*, 1991). Le choix du type de

stimulation ST ou la stimulation TOF est un aspect (facteur) méthodologique qui reste une question à considérer lorsqu'on compare les résultats de plusieurs études.

1.3.2. Stimulation unique (single twitch)

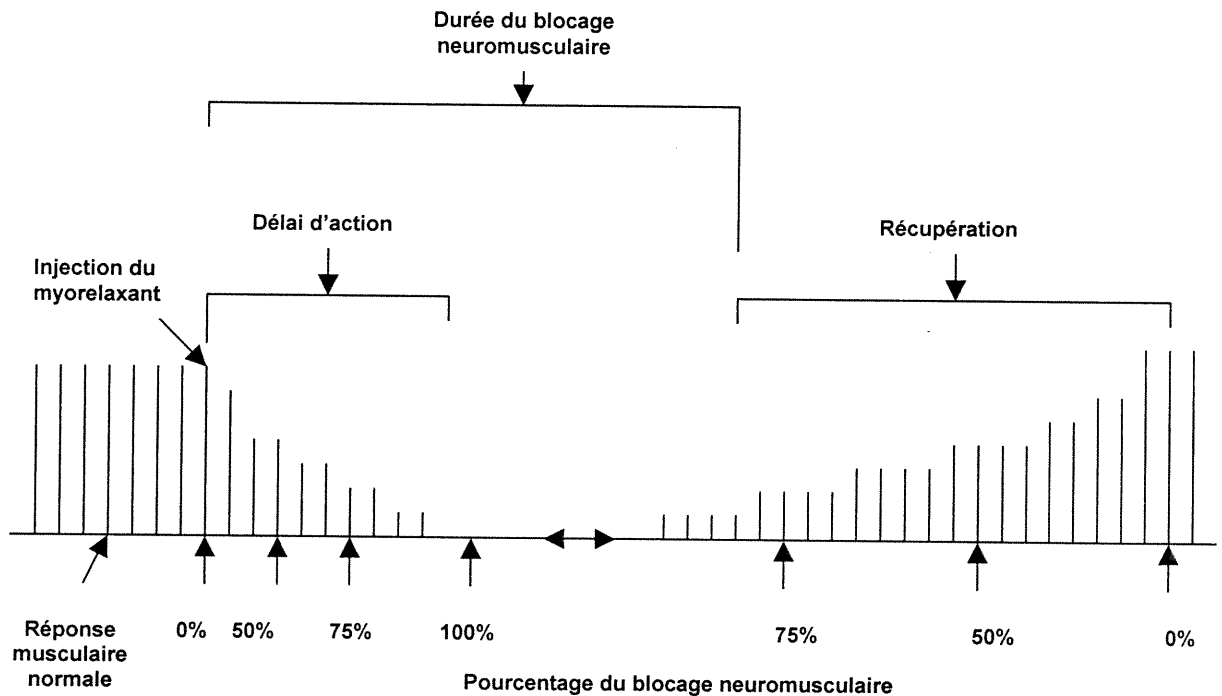
Dans la présente étude, on utilise le type de stimulation ST pour faire le suivi de la fonction neuromusculaire. Ce type de stimulation a été choisi pour corréler chaque stimulation avec la prise d'échantillons sanguins à toutes les dix secondes pendant les deux premières minutes de prélèvement.

Afin de simuler des conditions expérimentales lorsqu'un seul muscle est innervé par un seul nerf moteur, on stimule le nerf ulnaire à partir du poignet, et la force de contraction de l'adducteur du pouce est mesurée en utilisant un transducteur de force. Un stimulus unique supra maximal de 0.2 ms, d'une fréquence de 0.1 Hz est appliqué à travers la surface des électrodes.

Le salve de stimulus est répété à toutes les dix secondes et la réponse du muscle se traduit au niveau du tracé du myographe (appareil qui enregistre les contractions musculaires) par l'apparition d'un twitch unique. L'amplitude du twitch va en décroissant au fur et à mesure que le blocage neuromusculaire s'installe et augmente graduellement quand la fonction neuromusculaire reprend. Dans la **Figure 2** est illustré le type de tracé typique observé dans la présente étude après l'administration d'un bolus de rocuronium de 0,5 mg/Kg.

FIGURE 2

Représentation graphique du blocage neuromusculaire suite à une stimulation unique (single twitch) d'un nerf périphérique après injection d'un myorelaxant non-dépolarisant



À l'aide de ce tracé on détermine le délai d'action (temps nécessaire pour l'obtention du blocage maximal) et la durée d'action (temps entre l'injection du bloqueur neuromusculaire et la récupération de 25%) du myorelaxant ainsi que la période de récupération (entre 25% et 100%) de la fonction neuromusculaire.

2. BLOQUEURS NEUROMUSCULAIRES

2.1. Historique des bloqueurs neuromusculaires

Les bloqueurs neuromusculaires sont des curares. Le curare est le nom générique utilisé pour un décocte extrait de différentes plantes tropicales, en principal de *Chondrodendron et Strycnos*. Cette préparation était employée pendant des siècles par les Indiens d'Amérique du Sud comme poison des flèches pour tuer les animaux sauvages par une paralysie des muscles squelettiques. Il a été utilisé chez les humains pour la première fois en 1932 dans le traitement du tétanos et de la spasticité musculaire. Un premier produit considéré comme bloqueur neuromusculaire est le chlorure de D-tubocurarine qui est un alcaloïde quaternaire extrait de la plantes *Chondrodendron Tomentosum*. Sa structure a été établie pour la première fois par King en 1935, mais la source botanique a été identifiée par Winterstein et Dutcher en 1943. Au tout début, on employait la D-tubocurarine pour faciliter la respiration mécanique, prévenir le traumatisme pendant la thérapie électroconvulsivante, et pour le diagnostic de la myasthénie grave. En 1942, Griffith and Johnson ont utilisé pour la première fois la D-tubocurarine dans le but de produire la relaxation des muscles squelettiques pendant l'anesthésie. C'est alors qu'on a constaté que son utilisation entraînait une réduction des doses d'anesthésique général (Griffith et Johnson, 1942), d'où son rôle d'adjuvant.

Même si, à cette époque, la succinylcholine était disponible sur le marché depuis plusieurs années, on a découvert des propriétés relaxantes qu'en 1949.

2.2. Classification et propriétés des bloqueurs neuromusculaires

Les bloqueurs neuromusculaires peuvent être divisés, en fonction du mécanisme utilisé pour produire le blocage neuromusculaire, en deux classes: bloqueurs neuromusculaires dépolarisants et non dépolarisants (voir chapitre 1). La succinylcholine est un agent dépolarisant tandis que la tubocurarine est un agent non dépolarisant, un antagoniste compétitif de l'acétylcholine. D'autres agents non dépolarisants incluent: le pancuronium, le rapacuronium, le doxacurium, le vécuronium, l'atracurium, le rocuronium et la gallamine.

Par rapport à la durée du blocage neuromusculaire, on peut classer les bloqueurs neuromusculaires en quatre catégories (Miller *et al.*, 1994). La succinylcholine fait partie de la première catégorie avec une **très courte** durée d'action de 3 à 5 minutes suivie par le mivacurium et le rapacuronium avec une **courte** durée d'action de 12 à 20 minutes. L'atracurium, le vécuronium et le rocuronium produisent un effet clinique de 25 à 30 minutes étant des agents avec une durée d'action **intermédiaire**. L'alcuronium, le doxacurium, la d-tubocurarine, la gallamine, la metacurine, le pancuronium et le pipecuronium sont des agents avec une **longue** durée d'action, ayant des effets cliniques de 60 à 90 minutes (Miller *et al.*, 1994).

Les bloqueurs neuromusculaires peuvent causer des effets secondaires au niveau de la fonction cardiovasculaire et une libération d'histamine à différents degrés. Les désavantages du pancuronium et de la gallamine sont l'augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle. Les nouveaux agents, le vécuronium, le doxacurium et l'atracurium causent des effets hémodynamiques minimaux et peuvent être utilisés de préférence pour les patients avec un status cardiovasculaire compromis. Pour les patients asthmatiques, on préfère des agents qui ne causent pas une libération d'histamine, comme le vécuronium, le pancuronium et le doxacurium.

Le rocuronium est un bloqueur neuromusculaire qui permet une intubation endotrachéale et un blocage neuromusculaire rapides. Étant donné sa durée d'action intermédiaire, il est préféré pour les chirurgies de durée prévisible supérieure à deux heures, nécessitant un bloc profond jusqu'à la fermeture. Le rocuronium a des propriétés qui lui confèrent une large utilisation: il ne produit pas de troubles cardiovasculaires importantes, l'histamino-libération est faible et les effets de type allergisant sont rares. Malgré que la durée d'action soit augmentée dans l'insuffisance rénale sévère (Cooper *et al.*, 1993) et la durée ainsi que le délai d'action sont augmentés dans insuffisance hépatique (Khalil *et al.*, 1994), il peut quand même être utilisé chez les patients présentant des affections rénales et hépatiques modérées.

3. BROMURE DE ROCURONIUM

3.1 Introduction

Les bloqueurs neuromusculaires sont des agents qui produisent la relaxation des muscles squelettiques qui est indispensable pour une grande variété de procédures chirurgicales nécessitant une anesthésie générale. La découverte de nouveaux bloqueurs neuromusculaires a eu un impact important sur le développement de l'anesthésie et de la chirurgie (Agoston *et al.*, 1992).

Au cours des 50 dernières années, plusieurs bloqueurs neuromusculaires synthétiques ont été développés et utilisés, en débutant par la gallamine et le pancuronium. La synthèse de nouveaux agents compétitifs avec différentes durées d'action, métabolisme, élimination et effets secondaires s'est accélérée dans les 25 dernières années (Marshall *et al.*, 1995).

Les anesthésistes ont besoin d'agents avec une durée d'action rapprochée de la période d'intervention chirurgicale et préfèrent les relaxants dépourvus d'interactions médicamenteuses, d'effet cardiovasculaires et qui ne dépendent pas principalement de l'excrétion rénale ou biliaire, qui sont facilement antagonisés et qui ont un délai d'installation et une période de récupération rapide (Savarese et Kitz, 1975).

Après l'étude de plusieurs composés stéroïdes, des chercheurs (Browman *et al.*, 1988) ont suggéré que les d-acétoxy analogues de pancuronium et de vécuronium puisse donner des agents avec un délai d'action plus rapide. Trois nouveaux composés stéroïdes ont fait l'objet d'investigation sur des animaux: l'Org 9616, l'Org 7671 et l'Org 9426. Les deux premiers composés ont causé une diminution de la pression artérielle et l'Org 9616 a été en plus associé avec une importante tachycardie. Alors, les études ont été centrées sur l'Org 9426 - le rocuronium.

3.2. Description

Le rocuronium est un bloqueur neuromusculaire nondépolarisant. Il a été développé pour répondre au besoin d'avoir un agent avec un délai d'action rapide, une courte durée d'action et peu de risque d'effets secondaires. Le bromure de rocuronium a été approuvé en 1994 et commercialisé sous le nom de Zemuron. La formule chimique est - $C_{32}H_{53}BrN_2O_4$. Le Zemuron est une solution injectable, isotonique, pour administration intraveineuse.

Structurellement, le rocuronium diffère du vécuronium en quatre positions, i.e. ayant un groupe 2- β -morpholino, un groupe 3- α -hydroxy, une fonction 16-pyrrolidino auquel est rattaché un groupe 16-N-allyl (Marshall *et al.*, 1995). Dans la **Figure 3** on présente la structure moléculaire du rocuronium.

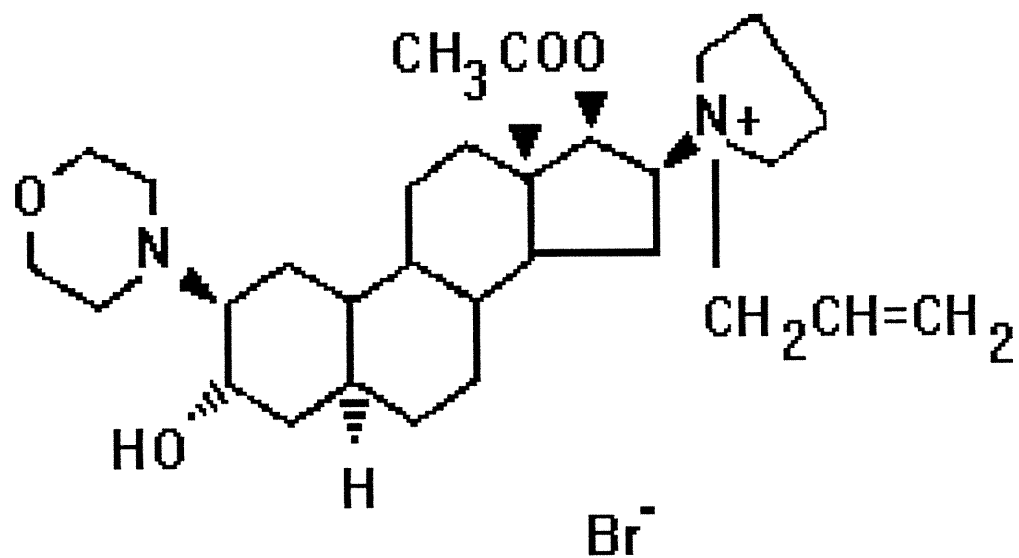
3.3. Mécanisme d'action

Le rocuronium agit par compétition avec l'acétylcholine sur les récepteurs cholinergiques, au niveau de la plaque neuromusculaire. Cette action est antagonisée par les inhibiteurs d'acétylcholinestérase, comme la néostigmine et l'édrophonium. Contrairement aux autres dépolarisants, le rocuronium a une faible activité agoniste au niveau de la plaque motrice, ce qui explique en partie son court délai d'action (Donati et Meistelman, 1991). La durée du délai d'action est inversement proportionnelle à la puissance du bloqueur neuromusculaire. Le rocuronium étant de 6 à 8 fois moins puissant que le vécuronium, le bloc neuromusculaire s'installe plus rapidement (Wierda *et al.*, 1990).

La relaxation des muscles squelettiques commence avec les muscles associés aux mouvements fins: yeux, face, cou, mains, puis les muscles de la poitrine (les intercostaux), les abdominaux et finalement les muscles du diaphragme. L'administration de doses plus élevées augment le risque de développer une dépression respiratoire suite à la relaxation des muscles intercostaux et du diaphragme. La récupération de la fonction neuromusculaire se fera selon un ordre inverse.

FIGURE 3

Structure moléculaire du rocuronium



3.4. Indication et mode d'administration

La dose nécessaire pour l'obtention d'un bloc de 95% (ED₉₅), sous anesthésie opioïdes/ oxyde azotique/ oxygène est approximativement de 0.25 à 0.3 mg/ Kg (Cooper *et al.*, 1992 a ; Foldes *et al.*, 1991 ; Wierda *et al.*, 1990). Le bromure de rocuronium est utilisé pour :

- Faciliter la relaxation musculaire pendant l'intubation endotrachéale :

La dose initiale est de 0.6 mg/Kg IV. Le temps requis pour produire la relaxation musculaire nécessaire pour de bonnes conditions d'intubation ($\geq 80\%$ bloc) varie de 0.4 à 6 minutes. Pour la plupart des patients, on atteint le blocage maximal et d'excellentes conditions d'intubation dans à peu près 90-110 secondes (Foldes *et al.*, 1991). Pour une telle dose la durée de la relaxation clinique ($< 25\%$ bloc) est situé entre 27 et 45 minutes et l'indice de récupération, entre 11 et 16 minutes (Foldes *et al.*, 1991; Dubois *et al.*, 1992; Cooper *et al.*, 1992 b; Alvarez-Gomez *et al.*, 1994). Si des doses plus élevées sont jugées nécessaires, on peut administrer de 0.9 à 1.2 mg/Kg IV. A une dose de 1 mg/Kg, le blocage maximal est atteint en 1.7 minutes, la relaxation clinique est d'une durée de 53 minutes et l'indice de récupération, de 20 minutes, sous anesthésie avec halothane (Wierda *et al.*, 1991). On tient compte que sous

anesthésie avec halothane, isoflurane ou enflurane, la période de relaxation neuromusculaire est plus longue.

- Le blocage neuromusculaire pendant la chirurgie ou pour la ventilation mécanique, par :
 - Injection rapide intraveineuse
 - Après une dose initiale d'intubation de 0.6 mg/Kg, la dose de maintien doit être individualisée et administrée seulement après une récupération spontanée évidente de la fonction neuromusculaire. Sous anesthésie avec halothane, des doses de maintien de 0.075, 0.15 et 0.225 mg/Kg administrées à 25% de contrôle, produisent une relaxation clinique de 8-9 minutes, 14-16 minutes et 19-23 minutes, respectivement. Aucune accumulation significative n'a été observée après l'administration de 7 doses de maintien. La dose optimale pour avoir un blocage neuromusculaire adéquat, serait de 0.15 mg/Kg, ce qui représente $\frac{1}{2} \times ED_{95}$ (Khuenl-Brady *et al.*, 1994).
 - Perfusion intraveineuse continue
 - La dose initiale d'infusion doit être administrée seulement après une récupération spontanée évidente suite à la dose d'intubation. Quand le niveau désiré de blocage neuromusculaire est atteint, les doses d'infusion doivent être

individualisées. Dans les essais cliniques, les doses de perfusion sont de 0.0098-0.0124 mg/Kg, sous anesthésie balancée, de 0.0059-0.0095 mg/Kg si l'anesthésie est maintenue avec enflurane et de 0.0061-0.0085 mg/Kg, sous anesthésie avec isoflurane, donc la dose d'infusion est réduite de 40% pendant l'anesthésie impliquant isoflurane et enflurane (Shanks *et al.*, 1993).

Chez les enfants, la dose d'intubation, sous anesthésie balancée, est plus faible. Les jeunes enfants et surtout les nourrissons présentent une plus grande sensibilité aux bloqueurs neuromusculaires causée par l'immaturation des récepteurs de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire (Meretoja *et al.*, 1995). De bonnes conditions d'intubation et le blocage maximal sont atteintes en moins d'une minute et la durée clinique est prolongée chez les enfants entre 2 et 12 ans (Hopkinson *et al.*, 1997).

Pour une dose de 0.6 mg/Kg, chez les personnes de plus de 70 ans, la durée du blocage neuromusculaire ainsi que l'indice de récupération sont plus longs que chez les adultes de moins de 60 ans. (Matteo *et al.*, 1993; Bevan *et al.*, 1993). La sensibilité plus grande que montrent les personnes âgées au bloqueur neuromusculaire serait causée par des changements physiologiques qui surviennent avec l'âge, comme la diminution de l'eau corporelle et de la masse musculaire ainsi que la réduction de la fonction hépatique et rénale (Matteo *et al.*, 1993; Bevan *et al.*, 1993).

3.5. Cinétique du rocuronium

3.5.1. Distribution et liaison protéique

Après administration intraveineuse, le rocuronium est distribué rapidement dans l'espace extracellulaire, grâce à sa haute hydrosolubilité. Le processus de distribution des bloqueurs neuromusculaires dans l'organisme est déterminé par leurs caractéristiques physico-chimiques, comme le degré de liposolubilité et de liaison protéique. Le rocuronium et le vécuronium présentent une haute liposolubilité mais le rocuronium est moins liposoluble que le vécuronium comme l'indique son volume de distribution plus faible. Tout comme le vécuronium, le rocuronium est un ammonium monoquaternaire mais est plus hydrosoluble. Le rocuronium est lié aux protéines plasmatiques en raison de 25% comparativement à 57% pour le vécuronium (Wierda *et al.*, 1995.). Le rocuronium est largement distribué dans l'espace extracellulaire de l'organisme, son volume de distribution à l'état d'équilibre étant de 0.28 L/Kg (Szenohradzky *et al.*, 1992).

3.5.2. Métabolisme et élimination

Pour une dose de 0.6 mg/Kg et sous anesthésie avec isoflurane, le rocuronium présente une clairance de 2.89 ml/Kg/min. Le temps de demi-vie est de 2 minutes pendant la phase de distribution rapide, de 17 minutes pendant la

phase de distribution lente et de 70 minutes pendant la phase d'élimination (Szenohradzky *et al.*, 1992). Suite à l'administration d'un bolus de 1 mg/Kg et sous anesthésie avec halothane, ces valeurs sont de 3.97 ml/Kg/min pour la clairance et 131 min pour la demi-vie d'élimination (Wierda *et al.*, 1991), ce qui suggère une augmentation du volume de distribution.

Des études de distribution, de métabolisme et d'excrétion menées sur des animaux (chats), démontrent que le rocuronium est éliminé principalement par voie hépato-biliaire. Comme aucun de ses métabolites désacétylés n'a été détecté dans le plasma, l'urine, la bile ou le foie des chats, la plupart du médicament étant retrouvé sous forme inchangée, il est fort probable que le rocuronium serait très peu ou pas du tout métabolisé dans l'organisme. Chez le chat, pendant les premières 6 heures après l'injection du rocuronium, 50% de la dose administrée est récupérée par la bile sous forme inchangée, 21% est retrouvée dans l'homogénat du foie et seulement 9% est éliminée par l'urine. Après la ligature des pédicules rénaux, on observe une diminution de la clairance plasmatique ainsi qu'une augmentation de la quantité de médicament récupérée du foie. Malgré cela, la durée du blocage neuromusculaire n'est pas augmentée. Par contre, en excluant le foie de la circulation (via une dérivation veine porte-veine cave inférieure) la durée du blocage neuromusculaire augmente d'à peu près trois fois. Les résultats de ces études suggèrent que la présence d'un déséquilibre hépatique associé ou non à une diminution de la fonction rénale puisse prolonger la durée d'action du rocuronium (Khuenl-Brady *et al.*, 1990).

Le rocuronium étant un dérivé du bromure de vécuronium il est important de prendre en considération les résultats des études menées chez les humains concernant la disposition hépato-biliaire du vécuronium. Ces études révèlent qu'après une injection intraveineuse, plus de 40% de la dose est excrétée dans la bile, en 24 heures, dont la plupart sous forme inchangée. L'excrétion hépatique du vécuronium se fait rapidement, ce qui explique la diminution rapide de sa concentration plasmatique peu de temps après son administration. Le vécuronium apparaît tôt dans la bile et atteint des concentrations de 30-50 fois plus grandes que celles du plasma (Bencini *et al.*, 1986a). L'excrétion rénale joue un rôle moins important dans l'élimination du vécuronium, seulement 20-30% de la dose administrée étant retrouvée dans l'urine. De ces trois métabolites possibles, seulement le 3-désacétyl est retrouvé chez l'animal et chez l'humain. Même si ce métabolite présente la moitié de la puissance du vécuronium, il semble avoir une faible contribution sur l'effet de blocage neuromusculaire du vécuronium après un bolus unique (Bencini *et al.*, 1986 a, b).

Le rocuronium semble suivre les mêmes voies d'élimination que le vécuronium avec seulement 33% de la dose retrouvé inchangé dans l'urine, chez l'humain, 24 heures après administration intraveineuse. Les métabolites sont absents ou sous la limite de détection tant dans le plasma que dans l'urine (Wierda et al, 1991). Tout comme chez le chat, aucun des métabolites désacétyl du rocuronium ne sont détectés chez l'humain dans le plasma, l'urine, la bile ou

dans le foie, concluant ainsi que le rocuronium est très peu ou pas du tout métabolisé dans l'organisme (Khuenl-Brady 1990). Il n'y a pas d'information sur l'excrétion biliaire du rocuronium chez l'humain mais étant donné que c'est un dérivé du vécuronium, il est concevable que sa clairance hépatique puisse être au moins aussi importante que celle du vécuronium, qui est estimée à 40% de la dose administrée (Wierda *et al.*, 1991).

L'élimination du rocuronium semble être influencée par des changements dans la fonction rénale, les paramètres pharmacocinétiques et /ou les effets cliniques étant différents chez cette catégorie de patients. Les études menées jusqu'à présent n'ont pas été concluantes sur les valeurs de la clairance. Dans une étude sur des patients présentant des affections rénales chroniques, la clairance du rocuronium diminue et le temps de résidence moyen est plus long tandis que le délai d'installation et la durée d'action du bloc neuromusculaire ne sont pas changés par rapport aux valeurs chez des patients en bonne santé (Cooper *et al.*, 1995). Une autre étude sur des sujets avec atteinte rénale en phase terminale et qui subissent une transplantation rénale met en évidence une altération de la distribution du médicament, caractérisée par un plus grand volume de distribution à l'état d'équilibre, mais la clairance ainsi que les paramètres pharmacodynamiques ne sont pas modifiés (Szenohradzky *et al.*, 1992).

Tenant compte de l'élimination hépatique prédominante du rocuronium, une diminution de la fonction hépatique, comme dans la cirrhose hépatique, produit des changements dans la distribution et l'élimination du médicament ce qui se

traduit souvent, sur le plan pharmacodynamique, par une prolongation de la durée du blocage neuromusculaire. Ainsi, la demi-vie d'élimination et le volume de distribution du rocuronium augmentent chez les patients avec une dysfonction hépatique marquée, par rapport aux patients en bonne santé (Magorian *et al.*, 1995, Hunter *et al.*, 1995, Servin *et al.*, 1996). Par exemple, après une dose de 0.6 mg/Kg, chez les patients présentant une dysfonction hépatique, le temps de demi-vie d'élimination est de 111 minutes et le volume de distribution de 0.234 L/Kg comparé à 75.4 minutes et respectivement, 16.4 L, chez les patients en bonne santé (Magorian *et al.*, 1995). Le volume de distribution plus grand serait expliqué par l'augmentation du volume des fluides extracellulaires chez les patients atteints de maladies du foie, spécialement ceux présentant de l'ascite. Dans les maladies hépatiques, la diminution de la liaison protéique pourrait jouer un rôle dans l'augmentation du volume de distribution. Pourtant elle semble ne pas influencer beaucoup le volume de distribution des médicaments modérément liés aux protéines plasmatiques, comme c'est le cas du rocuronium dont le pourcentage de liaison est de seulement 25%. Si le rocuronium est éliminé principalement par le foie et excrété inchangé dans la bile, on s'attend à ce que sa clairance soit diminuée chez les patients présentant des affections hépatiques. Tout comme pour la clairance rénale, les valeurs de la clairance hépatique varient selon les études. Dans certaines études (Servin *et al.*, 1996, Miert *et al.*, 1997) la clairance plasmatique est diminuée alors que d'autres études démontrent une clairance inchangée (Hunter *et al.*, 1995, Khalil *et al.*, 1994, Magorian *et al.*, 1995). En ce qui concerne la durée de la relaxation clinique chez les patients atteints de

maladies du foie, certains auteurs observent une augmentation du temps de blocage neuromusculaire, 62 minutes comparé à 42 minutes (Magorian *et al.*, 1994) et 114 minutes comparé à 47 minutes (Hunter *et al.*, 1995), tandis que d'autres auteurs ne rapportent pas de changement significatif dans ces paramètres (Khalil *et al.*, 1994). Comme les résultats des études sont parfois contradictoires, le rocuronium doit toujours être utilisé avec précaution chez les patients avec une dysfonction rénale et/ou hépatique.

4. EXTRACTION HÉPATO-BILIAIRE DES MÉDICAMENTS

4.1. L'influence du débit sanguin sur l'extraction hépatique du médicament

La distribution et la biodisponibilité d'un médicament dépendent du débit sanguin hépatique, surtout pour les médicaments avec une importante extraction hépatique. Chez un adulte en bonne santé le débit sanguin hépatique est d'approximativement 1500 ml/min, dont 80% provient de la veine porte et 20%, de l'artère hépatique. La vascularisation afférente du foie est assurée par la veine porte hépatique qui véhicule le sang du tube digestif et de la rate au foie, ainsi que par l'artère hépatique qui fournit l'oxygène nécessaire aux multiples activités hépatiques. La vascularisation efférente est représentée par la confluence des veines centrolobulaires en veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure.

Le débit sanguin hépatique peut être modifié dans certaines conditions physiologiques, par des états pathologiques ou par différents agents pharmacologiques. Comme exemple, dans les affections hépatiques il peut y avoir une réduction du débit sanguin hépatique, causée par l'apparition des dérivations. Ces dérivations peuvent être intra hépatiques ou extra hépatiques incluant dans ces dernières les anastomoses portales systémiques créées par voie chirurgicale (Groszmann *et al.*, 1972). Les différents facteurs qui peuvent modifier le débit sanguin hépatique sont présentés dans le **Tableau I** (Nies *et al.* 1976).

La clairance des médicaments présentant une forte extraction hépatique dépend du débit sanguin hépatique tandis que la clairance des médicaments à faible extraction hépatique dépend de la clairance intrinsèque et de la liaison aux protéines plasmatiques. Pour ces médicaments la clairance hépatique (et systémique pour un médicament éliminé entièrement par le foie) augmentera proportionnellement avec la diminution de la liaison protéique, même sans une modification dans la clairance hépatique intrinsèque.

La distribution intra-hépatique ou l'accumulation des médicaments surtout ceux avec un faible extraction hépatique dépend de leur ***liaison aux protéines plasmatiques***. Plus ces médicaments sont déplacés de leur site de liaison plasmatique, plus la disponibilité du médicament pour les sites intra-hépatique de bio-transformation et d'élimination augmente.

Pour les médicaments qui ont une importante extraction hépatique, le déplacement des sites de liaison dans le sang va affecter non pas la clairance mais la concentration libre du médicament dans le plasma. Un changement dans la concentration libre du médicament va produire des modifications dans son effet pharmacologique. Les modifications dans la liaison protéique ont ainsi des implications différentes pour les médicaments avec une grande et un faible extraction hépatique.

TABLEAU I : Facteurs qui influencent le débit sanguin hépatique

	Augmentation du débit Sanguin	Diminution du débit sanguin
États physiologiques	Position assise Ingestion d'aliments	Position verticale Stress thermal Exercice physique
États pathologiques		Déplétion volémique Maladies cardiaques Cirrhose hépatique Colapsus cardio-vasculaire Hypertension réno-vasculaire
Agents pharmacologiques	Glucagon Isoprotérénol Phénobarbital	Propranolol Norepinephrine Anesthésiques généraux

De Nies AS, *et al.* 1976.

On peut conclure que pour les médicaments avec une grande extraction hépatique, les modifications dans la liaison protéique vont influencer leur effet pharmacologique tandis que pour les médicaments à faible extraction hépatique, ces modifications vont altérer la clairance et non pas l'effet pharmacologique du médicament.

Dans les maladies hépatiques, les liaisons protéiques des médicaments peuvent être modifiées soit à cause du déplacement du médicament par des composants endogènes produits par l'affection hépatique, soit suite à la diminution de la concentration des protéines qui lient le médicament, comme l'albumine et l'acide alpha 1-glycoprotéique (Affrime *et al.*, 1975; Williams *et al.*, 1977).

4.2. L'élimination biliaire des médicaments et le cycle entérohépatique

À part l'élimination par bio-transformation, les médicaments sont éliminés à travers le foie par transport actif dans la bile et excrétion gastro-intestinale. Le mécanisme de transport actif assure le passage du médicament du plasma vers la bile à travers les cellules canaliculaires ou tubulaires. Après l'excrétion gastro-intestinale le médicament peut être éliminé inchangé dans les selles, réabsorbé dans l'organisme ou métabolisé avec réabsorption ou élimination des métabolites ou les deux. Tous ces mécanismes sont possibles grâce à l'existence au niveau du parenchyme hépatique, de l'espace de Kiernan ou l'espace porte qui est formé de tissu conjonctif fibreux à l'intérieur duquel on

trouve des vaisseaux sanguins (des veinules issues de la veine porte et des artérioles issues de l'artère hépatique), des vaisseaux lymphatiques et un ou plusieurs canicules biliaires. Si le médicament est réabsorbé complètement après excrétion biliaire, la clairance systémique n'est pas affectée par le transport du médicament par la bile. Par conséquent, l'élimination du médicament inchangé dans la bile suivi d'une réabsorption peut être considérée comme un processus de distribution. Si le médicament est éliminé dans la bile et après dans les selles, le débit d'extraction biliaire intervient dans le processus total d'élimination étant ainsi une forme d'élimination hépatique.

Cette situation est semblable à l'élimination du médicament par les reins, où le médicament non modifié peut être éliminé et ensuite réabsorbé au niveau du tube rénal. Dans l'excrétion biliaire la réabsorption peut se produire au niveau gastro-intestinal tout comme au niveau des canicules biliaires. Il semble que les médicaments polaires et ionisés au pH physiologique, comme le rocuronium, sont sujets à l'excrétion biliaire tandis que les médicaments non-polaires et non-ionisés au même pH peuvent être excrétés dans la bile mais sont ensuite réabsorbés. Les composants présentant un poids moléculaire élevé (plus de 300) sont susceptibles d'excrétion biliaire et pour ceux dont le poids moléculaire dépasse 500, comme dans le cas du rocuronium, l'excrétion biliaire devient très importante. Même si le débit biliaire est lent (1ml/min), un médicament excrété activement par le foie peut présenter une clairance biliaire importante, soit des centaines de ml/min. Même si on connaît peu sur le mécanisme de sécrétion du système biliaire, il est fort probable qu'il existe des voies d'excrétion différentes

pour les acides organiques, les bases organiques et les composés non ionisés (Bass *et al.*, 1996; Rollins *et al.*, 1979).

5. CARACTÉRISTIQUES DE LA PROCÉDURE ANESTHÉSIQUE

5.1 Effet hémodynamiques des anesthésiques volatiles

L'halothane a ouvert, en 1956, une nouvelle ère des agents anesthésiques volatiles non-inflamables. Compte tenu de sa hépatotoxicité potentielle, dans les années 70, on a développé deux isomères éthers, l'enflurane et l'isoflurane. Une revue de la littérature a été faite sur la pharmacologie et les applications cliniques de ces trois anesthésiques volatiles les plus souvent utilisés en anesthésie (Quail *et al.*, 1989).

Concernant leur effet hémodynamique, ces trois agents anesthésiques diminuent la pression artérielle de manière directement proportionnelle à la dose (Stevens *et al.*, 1971; Jones *et al.*, 1990; Eger *et al.*, 1970; Calverley *et al.*, 1978). Les mécanismes de diminution de la tension artérielle peuvent inclure la vasodilatation, la diminution du débit cardiaque suite à une dépression myocardique, et la réduction du tonus du système nerveux sympathique. L'halothane diminue la tension artérielle par une réduction du débit cardiaque sans changer la résistance vasculaire systémique (Eger *et al.*, 1970). Avec l'isoflurane, la réduction de la résistance périphérique est la cause principale d'hypotension (Stevens *et al.*, 1971). L'isoflurane produit la plus grande chute dans la résistance vasculaire systémique mais ne modifie pas le débit cardiaque (Bastard *et al.*, 1984). Par contre, l'enflurane produit en même temps une

diminution du débit cardiaque et de la résistance vasculaire systémique (Carverley *et al.*, 1978). L'isoflurane a le moindre effet dépresseur sur le myocarde, suivi de l'halothane et de l'enflurane, ce dernier produisant une dépression myocardique sévère. (Jones *et al.*, 1984).

Le débit cardiaque est maintenu avec l'isoflurane par une stimulation sympathique. L'effet des anesthésiques sur la fréquence cardiaque est différent, ainsi l'halothane produit les moindres changements (Eger *et al.*, 1994) tandis que l'isoflurane augmente la fréquence cardiaque (Stevens *et al.*, 1971). Le travail myocardique global est affecté par la diminution de la pression artérielle et du débit cardiaque. Les anesthésiques modifient la distribution du débit cardiaque; le flux sanguin est diminué au niveau du foie, des reins et de l'intestin (Crawford *et al.*, 1992; Merin *et al.*, 1991); par contre, au niveau du cerveau, du muscle et de la peau, le flux sanguin est augmenté, cette augmentation au niveau du muscle étant prédominante avec isoflurane (Stevens *et al.*, 1971).

Le protoxyde d'azote est un sédatif et un analgésique puissant qu'on administre pendant l'anesthésie en association avec l'oxygène. En cette association le protoxyde d'azote ne présente pas un effet hémodynamique important mais administré seul, à une concentration de 40%, il pourrait quand même diminuer le débit cardiaque (Eisele *et al.*, 1972). Si on l'administre en association avec l'halothane, il potentialise la diminution du débit cardiaque et semble stimuler le système nerveux sympathique en augmentant ainsi la résistance vasculaire systémique et la pression artérielle (Smith *et al.*, 1970).

La combinaison entre l'isoflurane et le protoxyde d'azote produit une plus grande hausse de la pression sanguine que l'isoflurane tout seul, principalement à cause d'une plus grande résistance vasculaire (Cahalan *et al.*, 1991; Moffitt *et al.*, 1983).

5.2. Effet hémodynamique des anesthésiques intraveineux

Des dérivés de l'acide barbiturique dont thiopental, sont utilisés dans l'induction de l'anesthésie pour leur effet hypnotique. Plus récemment, un agent sédatif-hypnotique le propofol (2,6-disopropylphenol) a été introduit dans l'anesthésie étant le premier d'une nouvelle classe d'agents anesthésiques, les alkylophénols. Ils peuvent être utiles tant dans l'induction que pendant l'anesthésie. Il est un agent anesthésique intraveineux qui possède un effet cardio-vasculaire dépressif plus important que le thiopental, (Eisele *et al.*, 1972). L'effet dépressif direct sur le myocarde et la diminution de la résistance vasculaire périphérique sont deux facteurs importants dans le mécanisme de la dépression cardio-vasculaire. Ces facteurs dépendent de la dose et de la concentration de l'anesthésique. Le propofol produit une vasodilatation tant artérielle que veineuse (en raison d'une réduction de l'activité sympathique et d'un effet direct sur le muscle vasculaire lisse) ce qui contribue à son effet hypotenseur.

Le propofol modifie le mécanisme baroréflexe ayant comme résultat une plus faible augmentation de la fréquence cardiaque pour une certaine diminution

dans la pression artérielle (Grounds *et al.*, 1985) ce qui explique la plus grande diminution de la pression artérielle observée avec le propofol comparativement au thiopental, pour une dose anesthésique équivalente. Coates et Monk ont démontré, 3 minutes après l'induction de l'anesthésie avec une dose de propofol, 2 mg/kg, une diminution de la pression artérielle (28%) et du débit cardiaque (12%) associée à une diminution de la résistance vasculaire systémique (15%). Pendant le maintien de l'anesthésie avec propofol, on a remarqué une plus grande réduction de la pression artérielle et du débit cardiaque mais une augmentation de la résistance vasculaire périphérique. (Coates *et al.*, 1987). Dans des conditions similaires, Cleys et collaborateurs ont démontré une réduction de la pression artérielle de 28-30% et de la résistance vasculaire systémique de 21-30%, mais aucun changement de débit ou de rythme cardiaque n'a été mis en évidence (Cleys *et al.*, 1988).

Les deux anesthésiques, l'isoflurane et le propofol diminuent la résistance vasculaire systémique d'une manière directement proportionnelle à la dose administrée (Stevens *et al.*, 1971; Claeys *et al.*, 1988). Cette propriété est utilisée pour induire l'hypotension en neurochirurgie. On a évalué l'effet hémodynamique d'une administration de propofol comparé à l'effet hémodynamique d'une combinaison simultanée avec isoflurane, pour savoir lequel des deux anesthésiques produit une plus grande hypotension. Ainsi on a démontré que l'administration d'isoflurane pendant une perfusion de propofol est associée, dépendamment de la dose, à une diminution de la pression artérielle, en raison de la diminution de la résistance périphérique sans

modification significative du débit et de la fréquence cardiaque (Verborgh *et al.*, 1992). Dans l'étude, isoflurane a été administré seul, et non en combinaison avec le protoxyde d'azote ce qui pourrait expliquer en partie la réduction significative (25%) dans la pression artérielle. Dans une autre étude comparant trois différentes techniques anesthésiques (propofol/fentanyl, isoflurane/protoxyde d'azote, fentanyl/ protoxyde d'azote), on a observé une diminution de la pression artérielle de 15% dans le groupe isoflurane/protoxyde d'azote (Todd *et al.*, 1993). Tenant compte de ces résultats, on pourrait conclure qu'isoflurane seul ou en combinaison avec protoxyde d'azote, produit une plus grande diminution de la pression artérielle que le propofol. Les différents effets hémodynamiques des anesthésiques sont illustrés dans le **Tableau II.**

TABEAU II : Effets hémodynamiques des anesthésiques

Paramètres hémodynamiques	Induction de l'anesthésie				Maintenance de l'anesthésie	
	Thiopental	Propofol	Isoflurane +N ₂ O/O ₂ dose-dépendante	Propofol + N ₂ O/O ₂	Propofol + Isoflurane	
Pression artérielle moyenne	↔ (8) ↓ (4)	↓ (4,8)	↓ dépend de la dose (1,2) mieux maintenu avec N ₂ O (2,3,9,11)	(5,6,7)	↓ dépend de la concentration d'isoflurane	
Rythme cardiaque	↑ (8) ↔ (4)	↔ (4,8)	↑ (1,2) augmente plus avec N ₂ O (2,11)	↔ ou faible changement(5,6,7)	faible changement	
Résistance vasculaire systémique	↔ (4,8)	↔ (8) ↓ (4)	↓ (1,2) moins diminuée avec N ₂ O (2,3,9)	↑ (5,6) ↓ (7)	↓ dépend de la concentration d'isoflurane	
Débit cardiaque	↔ (8) faible ↓ (4)	↓ (8) faible ↓ (4)	↔ (1,2) – sous respiration contrôlée ↑ – sous respiration spontanée (2)	↓ (5,6) ↔ (7)	↔	
Référence no.	4, 8.	4, 8.	1, 2,3,9,11	5,6,7	10	

Note: ↑ = Augmente, ↓ = Diminue, ↔ = Pas de changement significatif.

1. Stevens *et al.*, 1971; 2. Dolan *et al.*, 1974; 3. Moffitt *et al.*, 1983; 4. Grounds *et al.*, 1985; 5. Coates *et al.*, 1987; 6. Monk *et al.*, 1987; 7. Claeys *et al.*, 1988; 8. Lippmann *et al.*, 1988; 9. Cahalan *et al.*, 1991; 10. Verborgh *et al.*, 1992; 11. Todd *et al.*, 1993.

6. RELATION CONCENTRATION – EFFET

6.1. Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique

La pharmacocinétique décrit, en fonction du temps, les différents aspects (absorption, distribution, élimination) du devenir d'un principe actif dans l'organisme tandis que la pharmacodynamie étudie les effets biochimiques et physiologiques des principes actifs et de leurs mécanismes d'action. L'analyse pharmacocinétique-pharmacodynamique emploie des modèles mathématiques qui, de par les paramètres cinétiques et dynamiques dérivés, aident à établir un régime posologique approprié d'un médicament. Étant donné que les valeurs de ces paramètres sont influencées par le type de modèle utilisé, ce choix est primordial dans la réussite d'une bonne modélisation.

6.2. Analyse pharmacocinétique

La pharmacocinétique s'intéresse à l'étude des modalités et des processus de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments. Ces étapes sont reflétées, lors de l'analyse pharmacocinétique, dans la courbe du logarithme des concentrations plasmatiques en fonction du temps. Le recours à des modèles mathématiques pour décrire ces processus doit permettre d'établir des prédictions sur les concentrations du médicament dans le sang et différents compartiments tissulaires de l'organisme, sur base de la dose administrée, de la voie d'administration et du temps.

Parmi les paramètres qui caractérisent le mieux le parcours du médicament dans l'organisme, on cite la clairance, le temps de demi-vie et le volume de distribution à l'état d'équilibre. Ces paramètres sont influencés par les propriétés physico-chimiques propres au médicament ainsi que par les changements physiologiques ou pathologiques liés à l'espèce animale considérée. L'analyse pharmacocinétique peut utiliser des modèles pharmacocinétiques non-compartmentaux ou compartmentaux.

6.2.1. Analyse pharmacocinétique par modèles compartmentaux

Dans les modèles pharmacocinétiques compartmentaux, l'organisme est représenté par un ensemble de compartiments qui ne sont pas nécessairement identifiés à un tissu ou à un organe précis. Un compartiment peut représenter un ensemble d'organes ou de tissus qui ont à peu près le même débit sanguin et la même affinité pour le principe actif. Cette représentation simplifiée de l'organisme facilite l'écriture d'équations différentielles décrivant le transfert du principe actif entre les compartiments, son entrée et son élimination d'un compartiment. Elle permet aussi d'identifier les constantes de vitesse des divers aspects du devenir du principe actif dans l'organisme. Les modèles compartmentaux les plus utilisés comprennent un, deux ou trois compartiments et la vitesse de transfert entre les compartiments suit une cinétique linéaire.

On utilise un modèle mono-compartmental lorsque la courbe du logarithme des concentrations plasmatiques en fonction du temps est monoexponentielle.

Quand cette courbe décroît de façon biexponentielle, on applique un modèle à deux compartiments, qui représente la somme de deux processus d'ordre premier. Dans ce type de modèle, le médicament entre rapidement en équilibre avec le compartiment central qui comprend les organes hautement perfusés et ensuite avec les organes moins bien perfusés qui représentent le compartiment périphérique. Un modèle tricompartmental est préférable lorsque la courbe a un aspect triexponentiel, ce qui reflète une première distribution rapide du médicament dans le compartiment central suivi d'une distribution plus lente dans un premier compartiment et une autre distribution beaucoup plus lente dans un deuxième compartiment périphérique. La partie terminale des courbes biexponentielle et triexponentielle correspond à la période d'élimination du médicament. Les équations décrivant un modèle tricompartmental, utilisé dans la présente étude, sont présentées à l'annexe A.

Le choix du modèle compartimental approprié et les valeurs des paramètres pharmacocinétiques dérivés peuvent être influencées par plusieurs facteurs méthodologiques comme le site d'échantillonnage, le nombre d'échantillons et leur temps de prélèvement ainsi que la sensibilité de la technique analytique utilisée.

Le site d'échantillonnage (artériel ou veineux) a un effet important dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques. Dans une étude sur l'atracurium, on a observé des concentrations plasmatiques plus faibles dans les

échantillons veineux, dans les premières 20 minutes suivant l'administration, avant d'atteindre un état de pseudoequilibre. Par conséquent, une sous-estimation des concentrations plasmatiques pourrait sous-estimer certains paramètres pharmacocinétiques comme l'aire sous la courbe (AUC) et surestimer d'autres paramètres comme le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d_{ss}}$), le volume du compartiment central (V_c), le temps de demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$), ainsi que la clairance (Cl). Les différences artério-veineuses se reflètent aussi dans la relation pharmacocinétique-pharmacodynamie du bloqueur neuromusculaire et dans ce sens, on a remarqué que les valeurs de la constante de transfert (K_{eo}) entre le compartiment central et le compartiment effet, seraient diminuées suite à un échantillonnage artériel (Donati *et al.*, 1991 b).

En vue d'obtenir une juste estimation des paramètres à mesurer, les différents modèles compartimentaux nécessitent un certain nombre de points expérimentaux, prélevés à un temps précis. Ainsi, par exemple, le modèle à un compartiment avec administration intraveineuse ne nécessite que quelques données expérimentales tandis que, le modèle à deux compartiments a besoin déjà de plus d'une dizaine de points expérimentaux judicieusement choisis pour permettre un calcul précis des constantes. Le nombre de données expérimentales croît très rapidement pour un modèle linéaire à trois compartiments. Une sensibilité insuffisante de la méthode analytique et une durée d'échantillonnage trop courte peuvent réduire les valeurs des paramètres

cinétiques comme l'AUC des concentrations plasmatiques en fonction du temps et la demi-vie plasmatique.

Dans le choix d'un modèle compartimental adéquat on tient compte aussi des paramètres statistiques comme les déviations standards, le coefficient de corrélation et le critère d'information Akaike (Yamaoka *et al.*, 1978). Les valeurs de ces paramètres permettent de vérifier si on a une bonne corrélation (fit or goodness) entre les données estimées par ordinateur et celles observées dans l'étude.

6.2.2. Analyse pharmacocinétique par modèle non-compartimental

Le principal avantage de cette approche est de considérer l'organisme comme un tout ou un seul compartiment. Ce type d'analyse pharmacocinétique est basé sur la théorie des moments statistiques qui estime que les concentrations plasmatiques en fonction du temps suivent une courbe de distribution statistique.

Dans cette approche, en plus d'évaluer l' AUC du temps zéro à l'infini, on évalue aussi la surface sous le premier moment de la courbe (AUMC) du temps zéro à l'infini. Ensuite, on peut dériver le temps de séjour moyen ($MRT = AUMC/AUC$), qui est analogue au temps de demi-vie selon la méthode compartimentale et représente le temps nécessaire à l'élimination de 63.2% d'une dose IV. Ce paramètre a l'avantage d'être indépendant du calcul de la pente d'élimination,

n'étant pas influencé par des facteurs méthodologiques comme une sensibilité insuffisante de la méthode analytique ou une période d'échantillonnage trop courte.

Par cette méthode non-compartmentale on peut décrire adéquatement les concentrations plasmatiques du médicament dès les premières secondes après l'administration. Pour bien décrire la phase de mélange intravasculaire il est nécessaire de faire des prélèvements précoces et en nombre suffisant pour bien localiser le pic des concentrations plasmatiques (C_{max}) et le temps qui lui correspond (T_{max}). Pour les principes actifs distribués très rapidement, le C_{max} aura une valeur élevée et le T_{max} sera court. Le modèle compartimental quant à lui permet plus difficilement l'analyse de la portion initiale de la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps obtenues suite à un échantillonnage fréquent entre 0 et 2 minutes. En effet, l'analyse compartimentale considère que le médicament suite à une administration intraveineuse se distribue de façon instantanée à l'intérieur du compartiment central et on admet qu'au temps zéro on obtient immédiatement la concentration plasmatique maximale, ce qui ne correspond pas à la réalité. Les bloqueurs neuromusculaires administrés en bolus par voie intraveineuse nécessitent un temps moyen de quelques dizaines de secondes pour atteindre le C_{max} . Comme exemple, les T_{max} pour le vécuronium (Ducharme *et al.*, 1993) et le rocuronium (la présente étude) sont de 30-40 secondes. En utilisant un modèle compartimental qui analyse les concentrations juste après le pic, on s'attend à ce que le pic (C_{max}) soit sous-estimé. Malgré cela, Ducharme et collaborateurs

(1993) ont démontré que, dans le cas du vécuronium, si on applique un modèle non-compartmental utilisant des concentrations plasmatiques fréquentes obtenues à tous les dix secondes pendant les deux premières minutes ou un modèle à deux compartiments qui prend en considération les échantillons prélevés à 1 et 2 minutes seulement, on obtient des résultats semblables pour les paramètres pharmacocinétiques comme la clairance, le Vd_{ss} et le MRT. Par conséquent, l'analyse non-compartmentale nous donne une description détaillée du profil des concentrations plasmatiques dans les minutes suivant l'administration, tandis que l'analyse compartmentale décrit mieux les différentes phases de distribution et d'élimination. Les constatations présentées ci-dessus nous ont guidées dans le choix du type de modélisation cinétique utilisé dans le présent projet.

6.3. Lien PK-PD

Pour prédire l'effet clinique du médicament suite à l'administration d'une certaine dose, on associe par différentes méthodes, un modèle pharmacocinétique à un modèle pharmacodynamique. Si on décrit les concentrations plasmatiques et l'effet pharmacologique en fonction du temps, on observe un délai entre le temps nécessaire à l'obtention de la concentration maximale (C_{max}) et le temps pour atteindre l'effet maximal (E_{max}).

En représentant graphiquement l'effet des bloqueurs neuromusculaire en fonction des concentrations plasmatiques, on obtient une hystérèse dans le

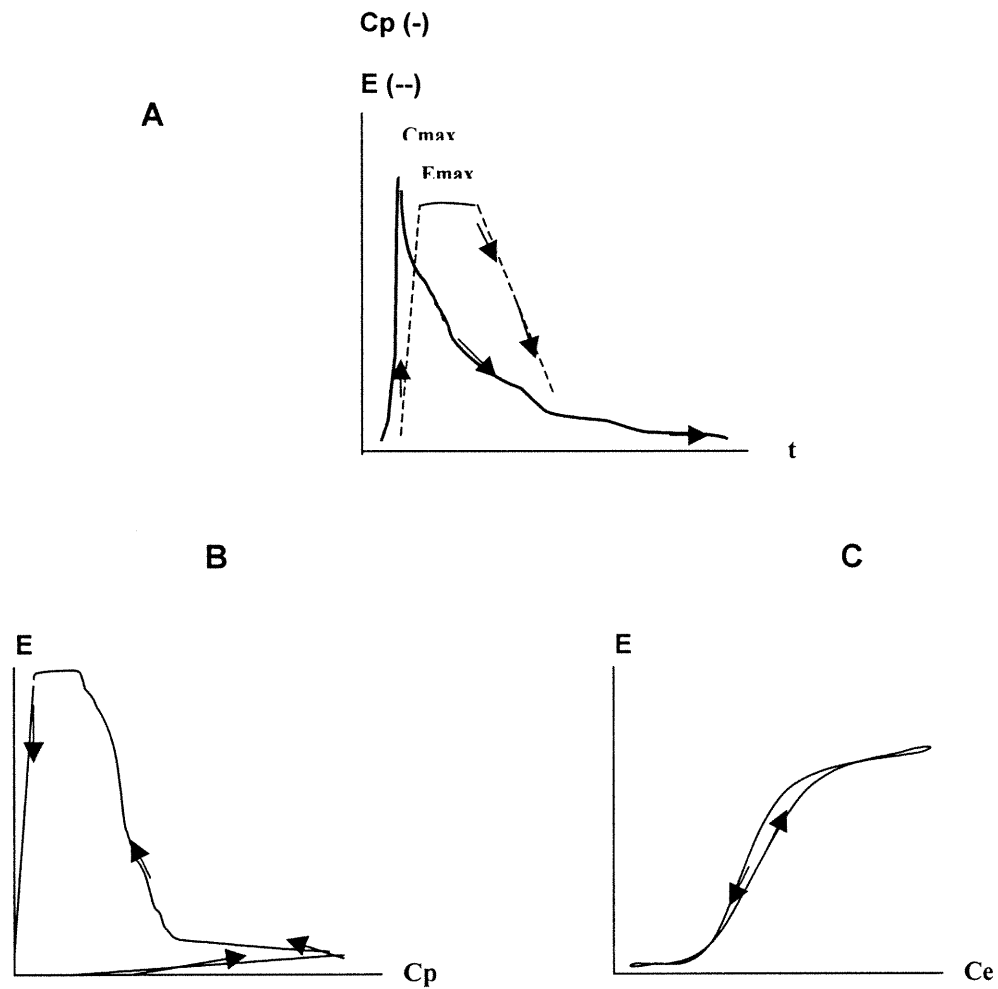
sens inverse des aiguilles d'une montre (**cf. figure 4**). La forme de cette courbe est le résultat du décalage temporel entre le C_{\max} et le T_{\max} .

Dans la relation cinétique-dynamie on remarque la présence d'un compartiment effet. Ce compartiment effet est nécessaire dans le but d'établir une relation linéaire, sans hystérèse, entre l'effet et les concentrations plasmatiques au niveau du site d'action, dénommées concentrations effet. Ce compartiment est lié au compartiment central et la vitesse de transfert du principe actif entre ces deux compartiments est représentée par une constante k_{eo} qui suit une cinétique d'ordre un. Les différentes étapes de la modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamie sont présentées dans la **Figure 4**.

On distingue 2 types de modélisation PK-PD, compartimental et non-compartimental. Dans le présent projet on a utilisé une modélisation PK-PD non-compartimentale. Dans ce type d'analyse, les paramètres cinétiques et dynamiques sont dérivés de façon non-compartimentale, ce qui ne demande aucune présupposition sur le modèle cinétique et dynamique et élimine ainsi toute erreur possible quant au choix d'un modèle inapproprié.

FIGURE 4

Différentes étapes de la modélisation PK-PD



A : Concentrations plasmatiques (C_p) et effet (E), en fonction du temps.

B : Effet (E) par rapport aux concentrations plasmatiques (C_p) décrit une hystérèse dans le sens contraire des aiguilles d'une montre.

C : Effet (E) en fonction des concentrations dans le compartiment effet (C_e), décrivant une courbe sigmoïdale.

La constante de transfert entre le compartiment central et le compartiment effet, le K_{eo} , est estimée selon la méthode de Unadkat (Unadkat *et al.*, 1986) qui demande, à chaque temps considéré, d'obtenir les concentrations plasmatiques correspondantes et le pourcentage du blocage neuromusculaire. Le K_{eo} est calculé par itérations successives en minimisant la distance entre les branches ascendantes et descendantes de l'hystérèse. À partir de cette valeur on dérive les concentrations dans le compartiment effet. Ensuite, les concentrations effet sont corrélées avec l'effet en utilisant le modèle sigmoïde E_{max} (Holford et Sheiner, 1981). La courbe sigmoïdale E_{max} , étant décrite à partir des points correspondant à l'installation de l'effet et à la phase de récupération, on s'assure de balancer le nombre de points décrivant les deux phases. Par itérations successives, on génère les concentrations dans le compartiment effet à 50% de bloc (EC_{50}) et la pente de la sigmoïde (γ).

Les paramètres PK-PD sont d'une grande utilité pour les anesthésistes. La valeur de la EC_{50} est un indice important dans l'administration des BNM. Toute interaction entre le BNM et les différentes techniques anesthésiques se reflète dans les valeurs de la EC_{50} , ce qui demande parfois un ajustement de la dose pour éviter une paralysie musculaire inadéquate ou des effets secondaires indésirables.

Des valeurs comme la EC_{90} et la EC_{95} sont importantes pour déterminer le moment de l'installation de la paralysie. Contrairement à la EC_{50} , ces paramètres sont influencés par des changements au niveau de la pente sigmoïdale. Par conséquent, la valeur de γ doit être considérée quand on évalue l'effet d'un bloqueur neuromusculaire.

6.4. Analyse pharmacodynamique

L'analyse pharmacodynamique détermine la relation entre l'effet et les concentrations du médicament à son site d'action. Comme pour les BNMs on n'a pas la possibilité de faire des mesures au niveau de la jonction neuromusculaire, on calcule ces valeurs à partir des concentrations plasmatiques (hystérèse).

La pharmacodynamie étudie les effets biochimiques et physiologiques des médicaments et leur mécanisme d'action. Les objectifs de l'analyse du mécanisme d'action est de définir les interactions chimiques et physiques entre le médicament et les cellules cibles et de caractériser les événements menant à son effet pharmacologique. D'autre part, l'analyse pharmacodynamique sert à déterminer la puissance et l'efficacité d'un médicament. La puissance définit la sensibilité d'un tissu ou organe à un certain médicament, reflétant la relation entre l'effet et la concentration. L'efficacité du médicament décrit la réponse maximale obtenue au niveau du tissu ou de l'organe par le médicament. En

traçant la courbe de la relation qui existe entre l'effet pharmacologique et les concentrations plasmatiques on peut choisir le modèle pharmacodynamique approprié. Ainsi, si cette relation est linéaire, hyperbolique ou sigmoïdale on utilise un modèle linéaire, E_{max} ou sigmoïde E_{max} (Holford et Sheiner 1981). Ces deux modèles s'appuient sur le principe que plus on est près de l'effet maximal, plus les concentrations nécessaires pour obtenir le même changement d'effet, augmentent. Pour initier ses effets, le médicament se lie au récepteurs spécifiques, protéines cellulaires qui ont le rôle de transmettre le signal régulateur aux cellules cibles. La pente du modèle sigmoïde E_{max} est influencée par le nombre de molécules qui se fixent au niveau des récepteurs. Dans ce sens, des changements au niveau de la pente reflètent les interactions existantes entre les récepteurs et le principe actif.

7. ARTICLE

ROCURONIUM PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC RELATIONSHIP UNDER STABLE PROPOFOL AND ISOFLURANE ANESTHESIA

Alexandrina Dragne, MD¹, France Varin, BPharm, PhD¹, Benoît Plaud, MD²
and François Donati, PhD, MD, FRCPC²

1. Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Québec, Canada

2. Département d'Anesthésiologie, Université de Montréal et Centre Hospitalier
de l'Université de Montréal (Hôtel-Dieu), Montréal, Québec, Canada

Published in the Canadian Journal of Anesthesia (April 2002)

Short title: Propofol, isoflurane and rocuronium kinetics

7.1. Abstract

Purpose: To compare the pharmacokinetics, pharmacodynamics and the concentration-effect relationship of rocuronium in patients under stable propofol or isoflurane anesthesia.

Methods: Ten patients were randomized to receive fentanyl, propofol and nitrous oxide (60%) or fentanyl, thiopental, isoflurane (1.2% end-tidal concentration) and nitrous oxide (60%). To obtain good intubation conditions and maintain adequate muscle relaxation during surgery, patients received two bolus doses of rocuronium: $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($1.7 \times \text{ED}_{95}$) at induction followed one hour later by $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($1 \times \text{ED}_{95}$). Arterial blood samples were obtained over 6 hours after the second bolus dose. Plasma concentrations of rocuronium were measured using HPLC. Muscle twitch tension was monitored for the two doses. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters were determined.

Results: No differences in rocuronium pharmacokinetic parameters were observed between both groups. After the second bolus, clinical duration was 20 ± 6 min in the propofol group vs 39 ± 8 min in the isoflurane group ($P < 0.05$). The effect compartment concentration corresponding to 50% block, EC_{50} , was higher under propofol anesthesia: 1008 vs $592 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$).

Conclusion: Rocuronium body disposition is similar under stable propofol or isoflurane anesthesia. In contrast to isoflurane, propofol does not prolong the neuromuscular block. Therefore, the potentiating effect of isoflurane is of pharmacodynamic origin only, as explained by an increased sensitivity at the neuromuscular junction. In contrast with isoflurane anesthesia where the dose of rocuronium has to be decreased under stable conditions, no dose adjustment is required under propofol anesthesia.

Objectif: Comparer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la relation concentration-effet du rocuronium chez les patients sous anesthésie équilibrée avec propofol ou isoflurane.

Méthode: Dix patients ont été randomisés pour recevoir fentanyl, propofol et oxide nitreux (60%) ou fentanyl, thiopental, isoflurane (1.2% concentration end-tidal) et oxide nitreux (60%). Pour obtenir de bonnes conditions d'intubation et maintenir une relaxation musculaire adéquate pendant la chirurgie, les patients ont reçu deux doses de rocuronium : $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($1.7 \times \text{ED}_{95}$) à l'induction, suivi de $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ($1 \times \text{ED}_{95}$) une heure plus tard. Des échantillons sanguins artériels ont été prélevés jusqu'à six heures après l'administration du deuxième bolus et les concentrations plasmatiques du rocuronium mesurées par HPLC. La fonction neuromusculaire a été enregistrée pour les deux doses. On a déterminé les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

Résultats: Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes pour les paramètres pharmacocinétiques. Après la deuxième dose, la durée clinique a été de 20 ± 6 min pour le groupe propofol comparativement 39 ± 8 min pour le groupe isoflurane ($P < 0.05$). La concentration dans le compartiment effet correspondant à 50% de blocage neuromusculaire, la EC_{50} , a été plus élevée sous anesthésie avec propofol : 1008 vs $592 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$).

Conclusion: La disposition corporelle du rocuronium est semblable pour les deux types d'anesthésie. Contrairement à l'isoflurane, le propofol ne prolonge pas le blocage neuromusculaire. Par conséquent, l'effet de potentialisation de l'isoflurane serait uniquement d'origine pharmacodynamique et s'expliquerait par une augmentation de la sensibilité au niveau de la jonction neuromusculaire. Contrairement à l'isoflurane qui nécessite une diminution de la dose de rocuronium dans des conditions d'anesthésie équilibrée, aucun ajustement n'est nécessaire sous anesthésie avec propofol.

7.2. Introduction

Isoflurane decreases the requirement for non-depolarizing neuromuscular blocking agents. Propofol and isoflurane are largely used in today's anesthesia. For rocuronium, the dose-response curve is shifted to the left under isoflurane anesthesia, i.e. a given dose produces more blockade.¹ For vecuronium, the plasma concentration required for 90% blockade is less under stable isoflurane anesthesia compared to fentanyl anesthesia.² In these studies, the control group consisted of patients receiving a nitrous-narcotic anesthetic. In contrast, propofol does not seem to potentiate neuromuscular blockade, although no clear evidence has been provided yet.

These findings suggest that part of the interaction between potent vapors and neuromuscular blocking drugs might be explained by an increased sensitivity at the neuromuscular junction, (i.e. a pharmacodynamic origin). However, at least some of the changes could be explained by a change in pharmacokinetics. Indications that changes in pharmacokinetics may occur under propofol anesthesia were given when the results of two studies conducted by our group were compared. The clearance (Cl) and the volume of distribution of doxacurium in 20-60 year old patients under N₂O-propofol anesthesia were significantly lower than those previously obtained in either young (20-40 years old) or in elderly patients, (60-80 years old) when the same muscle relaxant was administered shortly after the start of isoflurane administration.⁴ The historical nature of the comparison and the difference in methodology (arterial vs venous

sampling) could not explain the large difference observed (approximately 50%). In addition, any effect of isoflurane on the neuromuscular junction is expected to take time to be manifest, as the equilibrium with muscle tissue is not immediate.⁵ Based on these data, we hypothesized that the different hemodynamic effects of propofol and isoflurane could be responsible for the pharmacokinetic changes and that these changes could be more pronounced under steady-state conditions.

The purpose of the present study was to compare, in two parallel groups, the pharmacokinetics, pharmacodynamics and the concentration-effect relationship of a commonly used neuromuscular blocking drug, rocuronium, under propofol or isoflurane anesthesia. These comparisons were made after the volatile anesthetic had time to equilibrate with muscle that is after one hour.

7.3. Methods

After obtaining the approval of Hospital Ethics Committee and written informed consent, 10 patients were included in this protocol, five patients for each group. In the previous studies considered for our working hypothesis, the differences between doxacurium pharmacokinetic parameters (clearance and volume of distribution) under propofol and isoflurane anesthesia were of the order of 50%. A difference of 40% was considered clinically significant, and the number of patients in the present study was calculated accordingly. All subjects were male patients ASA (American Society of Anesthetists) physical status I or II, aged between 20-65 years, with no neuromuscular, renal, hepatic, cardiac or respiratory diseases, and scheduled for elective surgery of at least two hours duration for which the insertion of an arterial cannula is justified on clinical grounds. Patients taking medications known to interfere with neuromuscular function were excluded. These drugs included aminoglycosides, anticonvulsants, calcium channel antagonists, digitalis, antidepressants, diuretics and corticosteroids.

The patients were not premedicated. On arrival in the operating room, a 20 gauge cannula was inserted into the radial artery under local anesthesia. Monitoring included electrocardiography, continuous blood pressure determination, pulse oximetry, and body temperature. Inspired and expired carbon dioxide oxygen, nitrous oxide and inhalational vapor concentration were measured using a gas analyzer. Patients were randomly assigned to either the

propofol or isoflurane group. In the propofol group ($n = 5$), anesthesia was induced with fentanyl $2-5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ and propofol $1.5 - 2.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and maintained with propofol $10-15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ and 60% nitrous oxide in oxygen. In the isoflurane group ($n = 5$), anesthesia was induced with fentanyl $2-5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ followed by thiopental $2-7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and maintained with isoflurane 1.2% , end-tidal concentration and 60% nitrous oxide in oxygen, supplemented with fentanyl. During surgery, monitoring included electrocardiography, continuous blood pressure determination, pulse oximetry, and body temperature. Inspired and expired carbon dioxide oxygen, nitrous oxide and inhalational vapor concentrations were measured using a « Datex » gas analyzer. Neuromuscular block was measured by mechanomyography in the arm contralateral to the radial artery cannula. The ulnar nerve was stimulated at the wrist, every ten seconds, with single supramaximal twitches (0.2 ms at 0.1 Hz) via surface electrodes. The resultant force of contraction of the adductor pollicis was measured using a force transducer (Grass FT-10, Grass Instruments Co., Quincy, Mass.).

Neuromuscular function was monitored once the patient lost consciousness and throughout anesthesia, until recovery from the last dose of rocuronium. After induction of anesthesia and stabilization of the muscle response to peripheral nerve stimulation, an IV bolus of rocuronium bromide $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ was injected over 2 sec. When maximum depression of the twitch response was observed, the trachea was intubated and mechanical ventilation begun. In the five

minutes prior to intubation, patients were manually ventilated. The first bolus was necessary to insure good intubating conditions and muscle relaxation during surgery. A period of one hour was judged adequate to obtain reasonable equilibration between volatile anesthetic and muscle tissue. The second bolus of rocuronium bromide $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ was administered one hour after the first dose to establish the concentration-effect relationship. No other neuromuscular blocking agent was given.

An arterial blood sample was taken, into a heparinized tube, before the first bolus of rocuronium. To measure the residual plasma concentration from the first dose, another sample was drawn immediately before the injection of the second bolus of rocuronium. After administration of the second bolus, arterial blood samples were collected every 10 seconds, during the first 2 minutes⁶ and then at 3, 5, 7, 10, 20, 30, 40, 50 min and at 1, 2, 3, 4, 5, 6 h. The time assigned to each sample was the midpoint between the beginning and the end of the collection time. To avoid rocuronium ex vivo degradation, samples were kept on an ice-bath for a few minutes and then centrifuged. Plasma was acidified to pH 4 with 12 μL of 2 M sulfuric acid per ml of plasma, then frozen on dry ice. Samples were stored at -70°C until assayed. Plasma concentrations of rocuronium and its metabolite, 17-desacetyl-rocuronium, were determined using a high-performance liquid chromatographic assay coupled with electrochemical detection after slight modifications.⁷ Briefly, the analytes were extracted using a solid-phase extraction cartridges (Bond Elut C₁) and

mean recoveries of 97% for rocuronium and 98% for its metabolite were obtained. The lower limit of quantitation was $7.8 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ for rocuronium and $3.9 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ for the metabolite with a linearity up to 2000 and $1000 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$, respectively. Plasma concentrations higher than the validated range were diluted with blank plasma. The accuracy of the assay was 102.4 % for rocuronium and 108.2 % for its metabolite. The inter-day precision gave a bias of less than 4.4 and 7.4 %, respectively.

In our experience, the interpatient variability of pharmacokinetic parameters for neuromuscular blockers is of 25%.^{3,4,6} For this reason a difference of at least 40% between both groups was considered to have a clinical significance. The sample size was estimated accordingly. The power of the study was 0.80.

Results were expressed as mean values \pm standard deviation (SD). Student's t test pair-wise comparisons were made between the pharmacodynamic data obtained for each subject after the first and second dose. Comparisons between values obtained in the two groups were performed with a Student's test for unpaired data or with Mann-Whitney Rank Sum test. A P value < 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

A three-compartment model with two intravenous bolus inputs (the first dose, $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and the second, $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ given one hour later) described better the plasma concentration-time profile than a 2-compartment model. Goodness

of fit was compared using the Akaike's information criterion (AIC). Pharmacokinetic analysis was based on iterative linear least square regression analysis using the computer program WinNonlin version 3.1. Even though our design included an extensive sampling schedule over the first two minutes and thus a good characterization of the intravascular mixing phase, a parametric pharmacokinetic analysis was carried out for the following reasons. Rocuronium plasma concentration-time data were obtained for the second dose only, therefore, accurate estimation of pharmacokinetic parameters had to take into account the contribution of the first dose. Also, a parametric model allowed simulations of rocuronium plasma concentrations after the first bolus dose in each patient (see below). The residual plasma concentrations immediately prior to the second dose were measured and used to validate the simulated concentration after this time point. For optimal modeling, concentration points immediately after the intravascular mixing phase (i.e. approximately 50 seconds) and all other points thereafter were included in the analysis. With vecuronium, this approach has previously been shown to yield similar pharmacokinetic parameters (Vd_{ss} , Cl) as a non compartmental analysis of the whole data set.⁶

Neuromuscular block was calculated as the percentage twitch height depression compared with the baseline value measured just before the first bolus administration. The onset time represents the time between injection of rocuronium and maximum blockade (peak effect), defined as the point where T1 was stable for the three consecutive responses. Clinical duration was the time

between injection and recovery of twitch height to 25% of its control value. Recovery index, or the time between 25 and 75% twitch height recovery, was also measured. These pharmacodynamic parameters were calculated for the first and for the second bolus doses.

The concentration-effect relationship analysis (PK-PD analysis) was carried out only for the second dose including the intravascular mixing phase. A non parametric link model was used to minimize the area comprised between the two limbs of the plasma concentration-effect hysteresis and to derive the equilibrium rate constant between the central and effect compartments (k_{eo}). This model required the input of time, its corresponding plasma concentration and percentage of block.⁸ A sigmoid Emax model was assumed and the effective compartment concentration associated with 50% drug effect (EC_{50}) and the slope of the sigmoidal curve (γ) were estimated, as described before.³ A slight modification was made to the program to take into account the residual effect compartment concentration at the time of the second dose administration.⁹ This residual concentration was obtained by performing a analysis of the concentration-effect relationship (PK-PD analysis) on the simulated plasma concentrations and the observed block at different times after the first bolus. Such an approach was previously validated in a study with atracurium where two boluses were given one hour apart.⁹ To ensure a good modeling procedure, the same number of data points (6 to 9) was used for the onset and the recovery periods; for that purpose, simulated plasma

concentrations corresponding to specific degrees of neuromuscular block were added, when necessary.

7.4. Results

The population under investigation consisted of ten male adults (ASA class I-II), five in each group, 64 to 92 kg in weight (isoflurane 79 ± 10.8 kg, propofol 74 ± 12.6 kg), 1.58 to 1.77 m in height (isoflurane 1.73 ± 0.07 m, propofol 1.66 ± 0.08 m) and 43 to 65 years old (isoflurane 56 ± 8.6 years, propofol 58 ± 4.3 years), undergoing various types of surgery with a duration from 2 to 5.5 hours (isoflurane 2.91 ± 1.09 hours, propofol 3.38 ± 1.4 hours). In the propofol group, surgeries performed were: peripheral vascular procedures (n=2); total hip replacement (n=1); radical prostatectomy (n=2). In the isoflurane group surgeries were: peripheral vascular procedures (n=2); radical prostatectomy (n=3).

Rocuronium plasma concentration vs time profiles are presented in Figure 5. The plasma concentration-time curve following the intravascular mixing phase was best described by a triexponential equation. No significant differences were obtained between the pharmacokinetic parameters obtained in both groups (Table III). In addition, comparable values for rocuronium peak concentration and time were obtained. In all patients, the plasma levels of the 17-desacetyl metabolite were below the detection limit.

Individual raw data representing the neuromuscular block vs time profiles are presented in Figure 6. For the first dose of rocuronium ($0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), onset

time, clinical duration and recovery index were not significantly different between both groups (Table IV). After one hour, all patients had recovered to 100%, except two patients of the isoflurane group in whom a residual block of 11 and 17% was noted. In contrast, after the second dose of rocuronium ($0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), onset time was more rapid than after the first dose, under both types of anesthetic. Compared with the first dose, clinical duration after the second dose was longer in the isoflurane group while it remained unchanged in the propofol group (Table IV). Clinical duration after the second dose was longer with isoflurane than with propofol anesthesia.

Parameters of the concentration-effect relationship (PK-PD parameters) derived for the second dose are shown in Table V. The EC_{50} was 40 % less under isoflurane than under propofol anesthesia. There was no significant difference in the slope factor and the k_{eo} for the two groups.

TABLE III

Pharmacokinetic parameters of rocuronium bromide, following a second intravenous bolus of $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ under isoflurane or propofol anesthesia

Parameters	Isoflurane (n = 5)	Propofol (n = 5)
A ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	5711 \pm 1701	5987 \pm 2175
B ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	1653 \pm 405	1488 \pm 657
C ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	197 \pm 103	145 \pm 52
α (min^{-1})	0.5982 \pm 0.1489	0.5562 \pm 0.2186
β (min^{-1})	0.0498 \pm 0.0075	0,0470 \pm 0.0254
γ (min^{-1})	0.0088 \pm 0.0013	0.0080 \pm 0.0022
$t_{1/2} \alpha$ (min)	1.17 \pm 0.30	1.68 \pm 1.38
$t_{1/2} \beta$ (min)	13.9 \pm 2.1	18.46 \pm 9.89
$t_{1/2} \gamma$ (min)	77.06 \pm 9.25	86.62 \pm 23.24
Cl ($\text{ml} \cdot \text{Kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	4.09 \pm 0.64	4.37 \pm 1.56
V_c ($\text{ml} \cdot \text{Kg}^{-1}$)	35 \pm 9	38 \pm 15
V_{ss} ($\text{ml} \cdot \text{Kg}^{-1}$)	187 \pm 52	204 \pm 48
C_{p60} ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	312 \pm 27	323 \pm 182
C_{max} ($\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$)	20860 \pm 4332	18667 \pm 6246
T_{max} (min)	0.70 \pm 0.22	0.60 \pm 0.09

Data are presented as mean \pm standard deviation. A,B,C= coefficients; α , β , γ = rate constants of the rapid distribution, slow distribution and elimination phase; Cl= total plasma clearance; C_{p60} = residual plasma concentration before the second dose; C_{max} = maximum plasma concentration; $t_{1/2} \alpha$ = rapid distribution half-life; $t_{1/2} \beta$ = slow distribution half-life; $t_{1/2} \gamma$ = elimination half-life; T_{max} = time from injection to C_{max} ; V_c = volume of central compartment; V_{ss} = volume of distribution at steady state. * $P < 0.05$.

TABLE IV

Pharmacodynamic parameters of rocuronium bromide, following a first intravenous bolus of $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ and a second bolus of $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ under isoflurane or propofol anesthesia

Parameters	First bolus		Second bolus	
	Isoflurane (n = 5)	Propofol (n = 5)	Isoflurane (n = 5)	Propofol (n = 5)
Onset (min)	5.8 ± 1.8	5.0 ± 1.6	$1.8 \pm 0.3^*$	$2.4 \pm 0.5^{**}$
Duration_{25%} (min)	26 ± 0.9	20 ± 7.9	$39 \pm 7.6^{* \dagger}$	20 ± 6.3
Recovery Index_{25-75%} (min)	19 ± 6.3	12 ± 2.9	26 ± 8.2	16 ± 4.7
Block_{max} (%)	97 ± 2.4	94 ± 6.2	100 ± 0.0	97 ± 6.1

Data are presented as mean \pm standard deviation. Onset = time from end of injection to maximum block; Duration_{25%} = time from end of injection to 25% recovery of the twitch height; Recovery Index_{25-75%} = time from 25% to 75% recovery of the twitch height; Block_{max} = maximum neuromuscular block. *P<0.05 between the first and second dose in isoflurane group; **P<0.05 between the first and second dose, in propofol group; †P<0.05 between isoflurane and propofol data for the second dose.

TABLE V

Pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters of rocuronium bromide, following a second bolus of $0.3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ under isoflurane or propofol anesthesia

Parameters	Isoflurane	Propofol
	(n = 5)	(n = 5)
$EC_{50} \text{ (ng} \cdot \text{ml}^{-1}\text{)}$	$592 \pm 112^*$	1008 ± 195
$k_{eo} \text{ (min}^{-1}\text{)}$	0.09 ± 0.02	0.14 ± 0.04
γ	4.04 ± 0.44	4.43 ± 1.05
$t_{1/2} k_{eo} \text{ (min)}$	7.92 ± 1.51	5.15 ± 1.29

Data are presented as mean \pm standard deviation. γ = slope of sigmoidal curve; EC_{50} = concentration in the effect compartment related to 50% effect; k_{eo} = equilibration rate constant between central and effect compartments; $t_{1/2} k_{eo}$ = equilibrium half-life; * $P < 0.05$.

FIGURE 5

Rocuronium's plasma concentrations after the administration of a second dose of $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, at 60 min, under isoflurane and propofol anesthesia

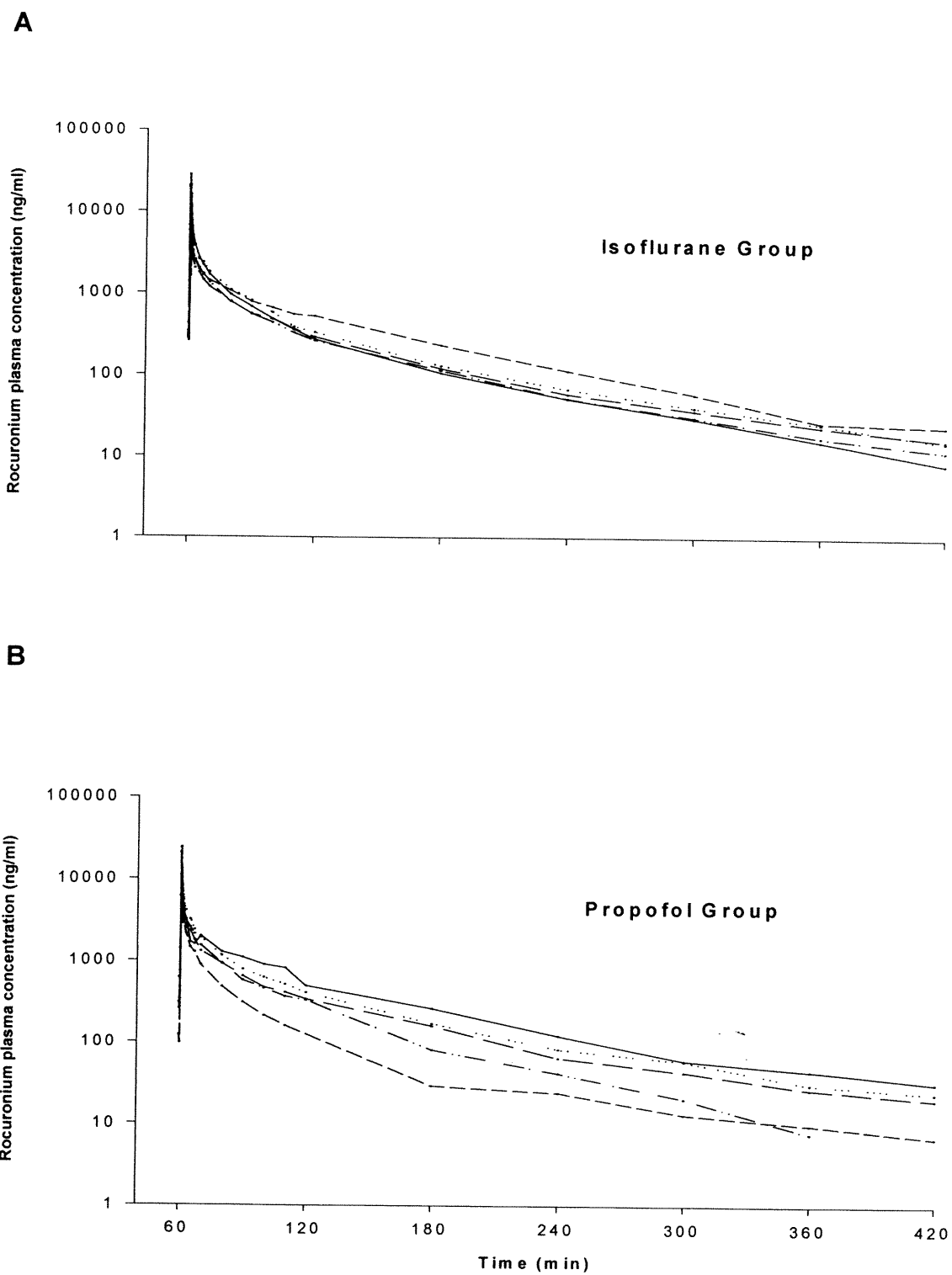
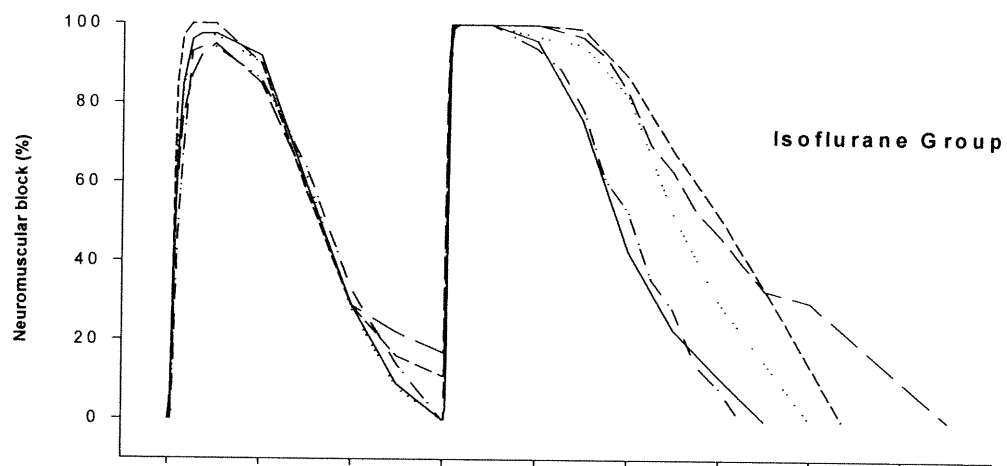


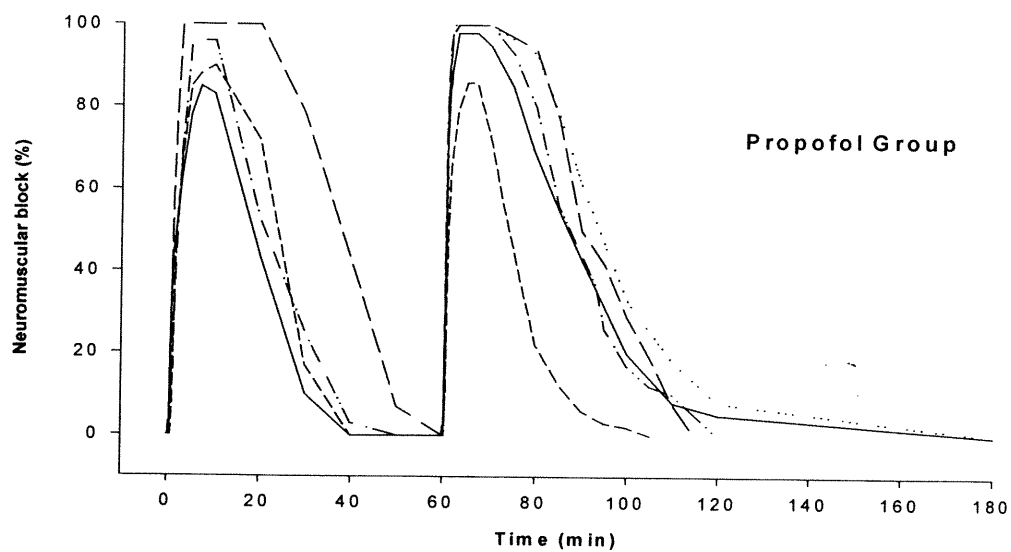
FIGURE 6

Neuromuscular block after the administration of a first dose of $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ and of the second dose of $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, at 60 min, under isoflurane or propofol anesthesia

A



B



7.5. Discussion

This study was designed to establish whether the pharmacokinetics or the pharmacodynamics of rocuronium were changed under stable propofol anesthesia compared with isoflurane anesthesia. No significant differences in the rocuronium pharmacokinetics were observed under propofol compared with isoflurane anesthesia. Our results indicate that the potentiation of rocuronium neuromuscular blockade by isoflurane (1 MAC) is of pharmacodynamic origin, as reflected by a 40 % lower EC_{50} value when compared with propofol.

Our study was designed to evaluate the influence of two anesthetic agents, propofol and isoflurane, on the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of a second dose of rocuronium bromide of $0.3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. A rocuronium bolus of $0.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ was first administered after inducing anesthesia with either propofol or isoflurane. As isoflurane equilibrates with muscle tissue with a time constant of 80 ± 26 minutes,⁵ a stabilization period of one hour was included before the second bolus. A longer time period would have been theoretically better but we wanted to complete the pharmacokinetic study before the end of the surgical procedure. A first dose of rocuronium after induction of anesthesia proved to be necessary to provide adequate muscle relaxation during surgery. This first dose was included in the pharmacokinetic and pharmacodynamic calculations.

Since the pharmacokinetic analysis had to be carried out on plasma concentrations obtained immediately prior to and after the second dose of rocuronium, a three-compartment model that considered both doses and the time of their administration was selected. Our results are consistent with previous reports where rocuronium pharmacokinetics under isoflurane^{1,10-12} and propofol-nitrous oxide anesthesia¹ were studied using a three compartment model after a 0.6 mg·kg⁻¹ bolus dose.

It was previously reported that the pharmacokinetics of a single dose of rocuronium given just after the induction of isoflurane and propofol anesthesia did not differ significantly.¹ In our study, we wanted to verify that there were no time-related changes in the pharmacokinetics of rocuronium by comparing both types of anesthesia under stabilized conditions. Our results confirm the lack of influence from the anesthetic technique.

In contrast to the pharmacodynamics results presented herein, a shorter onset time and a longer duration of neuromuscular block were reported after administration of a first bolus dose of 0.6 mg·kg⁻¹ of rocuronium under comparable anesthetic conditions.^{1,10,12,13} These differences could be explained by a larger dose or a different type of neuromuscular monitoring (train-of-four stimulation). Stimulus frequency has been shown to reduce the onset time for a given degree of neuromuscular block¹⁴ while single twitch stimulation has been

associated with a decreased sensitivity (ED_{90} and ED_{95}) compared with train-of-four stimulation.¹⁵

After the first dose of rocuronium, clinical duration and recovery index were not statistically different between propofol and isoflurane groups. For this dose, given just after the induction of anesthesia, the period of time for interaction with the volatile anesthetic was probably not long enough, and this most likely explains the lack of significant potentiating effect of isoflurane on the rocuronium-induced neuromuscular block.

Other authors demonstrated that, after a short 5-10 min exposure to the anesthetic agent, the potentiation of the neuromuscular blocking effect of rocuronium by isoflurane was not apparent.^{16,17} In contrast, some investigators have shown that the clinical duration of a first dose of rocuronium was longer under isoflurane compared with propofol anesthesia.^{1,18} This might have resulted from the type of stimulation used¹ or the absence of nitrous oxide with propofol.¹⁸ Our results clearly indicate a longer clinical duration with isoflurane compared to propofol after the second bolus dose. These findings are consistent with a longer exposure to the anesthetic.

The residual effect of the first dose at the effect site is apparent when one compares the pharmacodynamics of the first and the second doses in each group. In spite of giving less drug, mean onset time was shorter for the second bolus for both anesthetic techniques. Although clinical duration under propofol

anesthesia was comparable to that of the first dose, it was markedly prolonged after the second dose under isoflurane anesthesia (39 vs 26 min). This indicates that isoflurane did not have the time to equilibrate with muscle tissue when the first dose was given, which supports our hypothesis. Our results also suggest that there is no time-dependent interaction between propofol and rocuronium.

The concentration-effect relationship of rocuronium under nitrous oxide-narcotic anesthesia was previously studied after a $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ bolus dose.¹⁹ Their mean EC_{50} value ($1220 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) was found to be similar to that observed in our propofol group ($1008 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$). Others obtained a mean EC_{50} value of $823 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ for an initial rocuronium dose of $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ administered as a short infusion of $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}\cdot\text{min}^{-1}$ over 5 minutes, under propofol anesthesia without nitrous oxide.²⁰ It seems reasonable to infer that the sensitivity of the neuromuscular junction is comparable under propofol and nitrous oxide-narcotic anesthesia.

Under isoflurane anesthesia, the muscle was found to be much more sensitive to the neuromuscular blocking agent as indicated by a significantly lower EC_{50} value when compared to propofol anesthesia (592 vs $1008 \text{ ng}\cdot\text{ml}^{-1}$). In agreement with our findings, a 35 to 40% reduction of the plasma concentrations required to maintain 50% block ($\text{Cp}_{\text{ss}50}$) was observed under

isoflurane compared with propofol anesthesia (441 vs 1077 ng·ml⁻¹) when the neuromuscular response was measured at different infusion regimens.²¹

In conclusion, contrary to isoflurane anesthesia where the dose of rocuronium has to be decreased under stable conditions anesthesia, no dose adjustment is required under propofol anesthesia. Intravenous and volatile anesthetics are usually administered at the same time as the neuromuscular blocking agent in the clinical practice. Thus, in short surgical procedures (one hour or less) potentiation does not occur with isoflurane and the dose of rocuronium would not need to be adjusted. In contrast, during long surgical procedures, an adjustment of the dose should be done to avoid the potentiating effect of isoflurane on the neuromuscular blocking drug. In addition, we have shown that the potentiating effect of isoflurane is mainly pharmacodynamic. In contrast to propofol anesthesia, the clinical duration was greatly increased after the second dose under isoflurane anesthesia. According to this, maintenance doses of rocuronium employed under propofol anaesthesia should be reduced by almost 50% when isoflurane is used as anesthetic, during surgical procedures of two hours or more. Therefore, anesthesia with propofol appears to be advantageous as it does not require regimen adjustment for a same duration of muscle relaxation.

Acknowledgments

The authors thank Johanne Couture for her technical assistance.

7.6. References

1. Van der Broek L, Wierda JMKH, Smeulers NJ, *et al.* Clinical pharmacology of rocuronium (Org 9426); study of the time course of action, dose requirement, reversibility and pharmacokinetics. *J Clin Anesth* 1994; 6: 288-96.
2. Cannon JE, Fahey MR, Castagnoli KP, *et al.* Continuous infusion of vecuronium: the effect of anesthetic agents. *Anesthesiology* 1987; 67(4): 503-6.
3. Zhu Y, Audibert G, Donati F and Varin F. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of doxacurium: effect of input rate. *J Pharmacokinet Biopharm* 1997; 25(1): 23-37.
4. Gariepy LP, Varin F, Donati F, *et al.* Influence of aging on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53 (3) 340-7.
5. Yasuda N, Lockhart SH, Eger II EI, *et al.* Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 489-498.
6. Ducharme J, Varin F, Bevan DR, *et al.* Importance of early blood sampling on vecuronium pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 507-18.
7. Ducharme J, Varin F, Bevan DR, *et al.* High-performance liquid chromatography-electrochemical detection of vecuronium and its metabolites in human plasma. *J of Chromatog B* 1992; 573: 79.

8. Unadkat JD, Bartha F, Sheiner LB. Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetic and dynamic models. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 86-93.
9. Ducharme J, Varin F and Donati F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a second dose of atracurium in anaesthetized patients. *Clin Pharmacol Clin Drug Invest* 1995; 9(2): 89-110.
10. Cooper RA, Mirakur RK, Wierda JMKH and Maddineni VR. Pharmacokinetics of rocuronium bromide on patients with and without renal failure. *Eur J Anaesth* 1995; 12 (Suppl.11): 43-4.
11. Szenohradzky J, Fisher DM, Segredo V, *et al.* Pharmacokinetics of Rocuronium Bromide (ORG 9426) on patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77 (5):899-904.
12. Magorian T, Wood P, Caldwell J, *et al.* The pharmacokinetics and neuromuscular effect of Rocuronium Bromide on patients with liver disease. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 80: 754-9.
13. Davis EL, Jayarajah MJ, Toner CC and Flynn PJ. Evaluation of neuromuscular effect and antagonism of rocuronium bromide: a preliminary report. *Eur J Anaesth* 1995, 12 (Suppl. 11), 65-8.
14. Ali HH, Savarese JJ. Stimulus frequency and dose-response curve to d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 1980; 52: 36-9.
15. Cooper RA , Mirakhur RK, Elliot P, *et al.* Estimation of the potency of ORG. 9426 using two different modes of nerve stimulation. *Can J Anaesth* 1991; 39:139-42.

16. Lambalk LM, De Wit AMP, Wierda JMKH, *et al.* Dose-response relationship and time course of action of Org 9426. *Anaesthesia* 1991; 46: 907-11.
17. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, *et al.* Neuromuscular effect of rocuronium during sevoflurane, isoflurane and intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 87: 936-40.
18. Oris B, Crul JF, and Vandermeersch E. Muscle paralysis by rocuronium bromide during halothane, enflurane, and total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 77: 570-3.
19. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium on patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1994; 80: 1241-7.
20. Plaud B, Proost JH, Wierda JMKH, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium at the vocal cords and the adductor pollicis in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58(2): 185-91.
21. Kansanaho M, Olkkola KT and Wierda JMKH. Dose-response and concentration response relation of rocuronium infusion during propofol-nitrous oxide and isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1997; 14: 488-94.

8. DISCUSSION

Le but du présent projet a été d'analyser les mécanismes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques impliqués dans la relation, à l'état d'équilibre, entre un bloqueur neuromusculaire, le rocuronium et deux agents anesthésiques dont un agent anesthésique intraveineux, le propofol et un gaz halogéné, l'isoflurane. L'objectif de cette étude a été de vérifier si, tout comme l'isoflurane, le propofol pourrait lui aussi potentialiser l'effet de blocage neuromusculaire suite à une diminution de la clairance du rocuronium, comme décrit antérieurement avec cet agent anesthésique (Zhu *et al.*, 1997). En même temps, l'étude a aussi clarifié si le blocage neuromusculaire prolongé du rocuronium, observé sous anesthésie avec isoflurane, avait une origine pharmacocinétique ou pharmacodynamique.

L'étude a été menée sur dix patients subissant des interventions chirurgicales d'une durée minimale de deux heures, temps requis pour analyser adéquatement l'influence de la technique anesthésique sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du rocuronium.

Après l'induction de l'anesthésie avec une des deux méthodes on a administré une dose de rocuronium de 0.5 mg/kg. Cette dose a été nécessaire pour obtenir de bonnes conditions d'intubation ainsi qu'une relaxation musculaire adéquate pour la chirurgie. Une heure plus tard, on a administré une autre dose de 0.3 mg/kg. L'analyse pharmacocinétique et celle de la relation concentration-

effet (PK-PD) ont été performées seulement pour la deuxième dose, injectée à un moment où on avait atteint un état d'équilibre entre le bloqueur neuromusculaire et l'anesthésique volatil. Le blocage neuromusculaire a été évalué pour les deux bolus de rocuronium. L'effet clinique produit par le deuxième bolus était deux fois plus long sous anesthésie avec isoflurane que sous anesthésie avec propofol. On a remarqué que, dans le groupe isoflurane, la paralysie musculaire obtenue après la deuxième dose était beaucoup plus longue que celle obtenue après la première dose. Dans les deux groupes, le temps d'installation du blocage neuromusculaire était plus rapide après la deuxième dose. Quant à la valeur EC_{50} , elle était diminuée de 40% dans le groupe isoflurane. Comme aucune différence pharmacocinétique n'a été remarquée entre les deux groupes, les observations énumérées ci-dessus supportent l'hypothèse d'un mécanisme pharmacodynamique responsable de la plus longue paralysie chez les patients recevant une anesthésie de plus d'une heure, avec isoflurane. La diminution de la valeur EC_{50} du rocuronium sous anesthésie avec isoflurane expliquerait en effet l'augmentation de la sensibilité au niveau de la jonction neuromusculaire. Cette potentialisation, bien connue pour l'isoflurane, ne serait donc pas observée avec propofol.

Il est bien connu que les anesthésiques volatiles produisent une relaxation musculaire. Des études sur des cultures cellulaires ont démontré que l'isoflurane produit, à l'état d'équilibre, un blocage des récepteurs de l'ACh. À des concentrations semblables à celles utilisées durant l'anesthésie, il bloque approximativement 50% des récepteurs en 0.5 ms (Bufler *et al*, 1994). En effet,

l'isoflurane agit sur la cinétique des canaux ioniques, en augmentant leur rythme d'ouverture et de fermeture (Scheller et al, 1997; Brett et al, 1988). Une autre étude sur des cultures de cellules tumorales de souris a mis en évidence une diminution de 50% de la durée d'ouverture des canaux ioniques et cela à des concentrations plus faibles que celles observées après une dose clinique (Wachtel 1995). Le propofol exerce lui aussi un effet inhibiteur sur les récepteurs de l'ACh mais seulement à des concentrations supérieures à celles observées au cours d'une anesthésie (Tassonyi et al, 2002).

Des valeurs comparables ont été obtenues pour les paramètres pharmacocinétiques du rocuronium sous les deux types d'anesthésie. Différents modèles auraient pu être adoptés pour déterminer ces paramètres. Un modèle non-compartmental définit bien la phase d'installation du blocage neuromusculaire et ne nécessite aucune présupposition quant au modèle pharmacocinétique. Dans la présente étude, des prélèvements artériels fréquents entre 0 et 2 minutes étaient prévus afin de décrire adéquatement cette phase. Malgré cela, on a opté pour une modélisation compartmentale pour avoir une image détaillée des différentes phases de distribution et d'élimination du rocuronium. Comme déjà mentionné antérieurement (cf. chapitre 6), il a été démontré (Ducharme *et al.*, 1993) pour le vécuronium, que les paramètres cinétiques obtenus à partir d'une analyse compartmentale qui ne comprend pas le pic des concentrations plasmatiques ou à partir d'une analyse non-compartmentale associée à un échantillonnage fréquent pendant les deux premières minutes étaient similaires, d'un point de vue statistique. Tenant

compte de ces constatations, on a utilisé l'approche compartimentale. Même si l'aspect triexponentielle de la courbe du logarithme des concentrations plasmatiques en fonction du temps suggérait l'utilisation d'un modèle tricompartimental, pour éliminer tout biais, un modèle à deux et à trois compartiments ont été testés pour chaque patient. Le modèle à trois compartiments améliorait significativement la fonction objective ($P < 0.005$) et diminuait la valeur des résiduelles. D'ailleurs, d'autres auteurs ont utilisé pour le rocuronium un modèle à trois compartiments (Van der Broek *et al.*, 1994; Cooper *et al.*, 1995; Szenohradzky *et al.*, 1992 ; Magorian *et al.*, 1995).

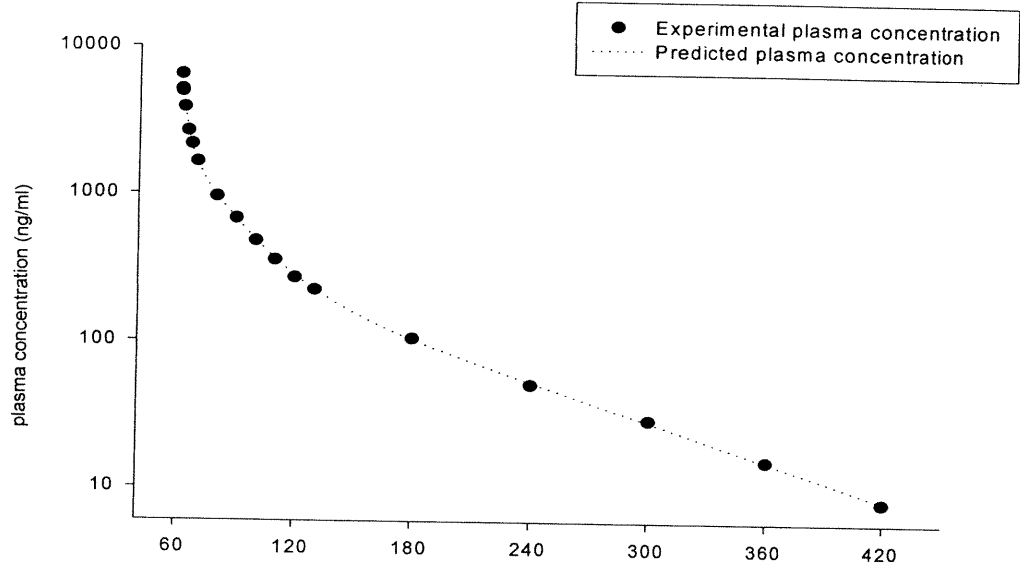
Par conséquent, on a sélectionné un modèle tricompartimental qui prenait en considération les deux doses de rocuronium et le temps de leur administration. Le rocuronium n'était pas complètement éliminé au moment de l'administration du deuxième bolus. Pour vérifier la conformité des valeurs de ces concentrations plasmatiques résiduelles, on a simulé avec le même modèle pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques correspondant à la première dose de rocuronium. Les paramètres obtenus suite à l'analyse pharmacocinétique de la deuxième dose ont été appliqués à la première dose, en assumant que les constantes d'élimination étaient les mêmes pour les deux doses, comme décrit auparavant pour le vécuronium (Ducharme *et al.*, 1995). Un exemple de chaque groupe avec les concentrations plasmatiques expérimentales et celles simulées, pour le deuxième bolus, est illustré dans la **Figure 7.**

Notre hypothèse de travail prenait en considération deux études préliminaires, portant sur un autre bloqueur neuromusculaire, le doxacurium. La clairance et le volume de distribution du doxacurium chez les patients âgés entre 20 et 60 ans et anesthésiés avec propofol (Zhu *et al.*, 1997) étaient significativement plus bas que les valeurs obtenues antérieurement chez les jeunes entre 20 et 60 ans et chez les vieux entre 60 et 80 ans, où l'anesthésie avait été maintenue avec isoflurane (Gariépy *et al.*, 1993). On a supposé que l'explication de ces changements était l'effet hémodynamique différent de l'isoflurane et du propofol (cf. chapitre 5). La clairance réduite du doxacurium, tant rénale qu'hépatique aurait été causée par la réduction du débit cardiaque et de la pression artérielle avec propofol, ce qui produit une diminution du débit sanguin vers les organes d'excrétion, les reins et le foie.

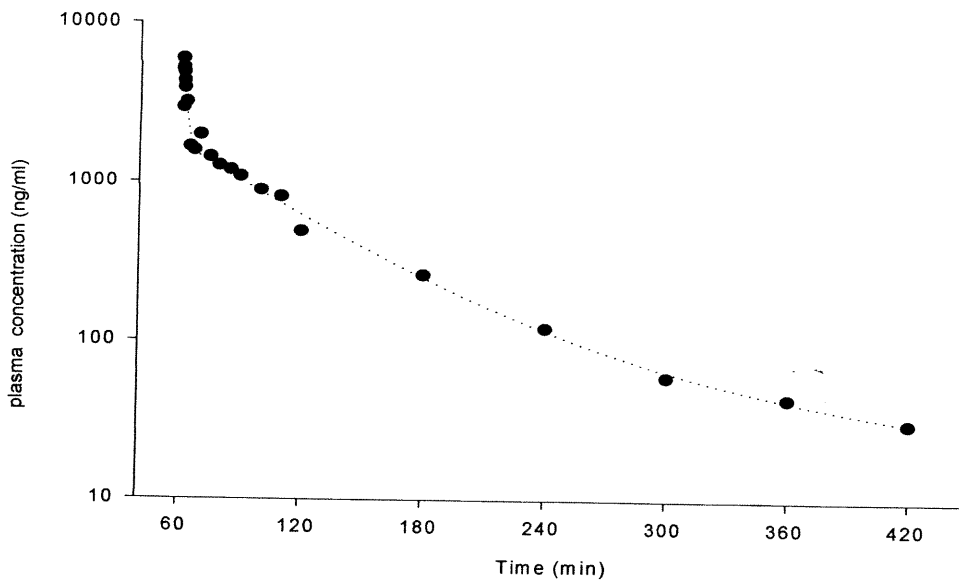
FIGURE 7

Courbes des logarithmes des concentrations plasmatiques du rocuronium (expérimentales et simulées), en fonction du temps chez un patient du groupe isoflurane (A) et un patient du groupe propofol (B)

A



B



D'un autre côté, l'effet vasodilatateur important de l'isoflurane aurait pu expliquer le grand volume de distribution du doxacurium observé sous isoflurane (cf. chapitre 5).

Contrairement à nos attentes, dans la présente étude, on n'a pas remarqué de différence significative d'un point de vue cinétique, entre les deux groupes. Ceci pourrait être expliqué en partie par le fait que même si menées dans le même laboratoire, les études considérées pour définir notre hypothèse étaient des études distinctes; en plus, ces études portaient sur un autre bloqueur neuromusculaire, le doxacurium, une des études utilisant comme anesthésique l'isoflurane et l'autre, le propofol. D'autre part, malgré une méthode analytique similaire, on a utilisé des échantillons sanguins différents, soit artériels (Zhu *et al.*, 1997) et veineux (Gariepy *et al.*, 1993), ce qui pourrait être en partie responsable de la diminution dans la clairance et le $V_{d_{ss}}$ du BNM, observée sous propofol (Zhu *et al.*, 1997). Il a été démontré auparavant que suite à un échantillonnage veineux certains paramètres pharmacocinétiques comme le $V_{d_{ss}}$, le V_c , $T_{1/2}$ d'élimination, ainsi que la clairance, peuvent être sur-estimés (Donati *et al.*, 1991 b).

Puisque la durée d'action et la récupération de la fonction neuromusculaire présentaient les mêmes valeurs pour les deux bolus, sous anesthésie avec propofol, on peut affirmer qu'il n'y a pas d'interaction pharmacodynamique entre le propofol et le rocuronium. Pour l'isoflurane la deuxième dose de rocuronium met en valeur la potentialisation du blocage neuromusculaire alors qu'on a

atteint un état d'équilibre entre le BNM et le gaz halogéné. À ce moment sous anesthésie avec isoflurane, la durée de la paralysie musculaire est de 50% plus longue comparativement au groupe propofol et par rapport à la première dose sous isoflurane, le blocage neuromusculaire est prolongé de 33%.

Après l'administration de la deuxième dose, de 0.3 mg/kg, sous les deux types d'anesthésie on remarque un délai d'action (temps requis pour arriver à un blocage maximal) de 50% plus rapide, expliqué par le fait qu'à ce moment là, les récepteurs synaptiques, au niveau de la jonction neuromusculaire, sont déjà saturés (Paton *et al.*, 1967; Ducharme *et al.*, 1995).

La présente étude est la seule à faire une analyse de la relation concentration-effet (PK-PD) du rocuronium sous les deux types d'anesthésie, après avoir atteint un état d'équilibre entre l'anesthésique volatile et les muscles. Puisque des concentrations plasmatiques du rocuronium étaient disponibles pour les premières deux minutes après l'injection du BNM, on a dérivé les paramètres PK-PD en utilisant une modélisation non-compartmentale. Les différentes étapes de la modélisation non-compartmentale sont décrites dans le chapitre 6).

Les paramètres PK-PD ont été déterminés à l'aide d'un programme fondamental (Basic Program?)(Donati *et al.*, 1991) qui a été modifié pour prendre en considération la concentration de rocuronium dans le compartiment effet au moment de l'administration de la deuxième dose. Afin de déterminer

cette concentration, on a aussi analysé la première dose en utilisant le bloc neuromusculaire observé et des concentrations plasmatiques simulées, obtenues à l'aide des paramètres PK de la deuxième dose. Cette approche a été validée auparavant dans une étude sur l'atracurium où deux bolus étaient administrés à une heure d'intervalle (Ducharme *et al.*, 1995). Dans le but d'avoir une bonne modélisation, on a utilisé le même nombre de points pour la période d'installation et de récupération; pour faire ainsi, on a ajouté, si nécessaire, des concentrations plasmatiques simulées correspondant à des degrés spécifiques de blocage neuromusculaire. Un exemple de modélisation PK-PD pour un patient de chaque groupe est illustré dans les **Figures 8 et 9**.

La diminution importante de la EC_{50} sous anesthésie avec isoflurane comparativement à propofol (592 vs 1008 $ng \cdot ml^{-1}$) suggère que le muscle est beaucoup plus sensible au bloqueur neuromusculaire sous ce type d'anesthésie.

Dans les **Tableaux VI et VII**, on passe en revue des différentes études sur le rocuronium administré en bolus, sous anesthésie avec isoflurane ou propofol. Les valeurs de nos paramètres pharmacocinétiques sont conformes aux valeurs citées dans la littérature pour un bolus de rocuronium de 0.6 mg/kg administré comme première dose, sous les mêmes conditions anesthésiques. Contrairement à nos résultats, certaines études rapportent des valeurs pharmacodynamiques différentes pour un bolus de rocuronium administré sous isoflurane ou propofol. Les différences notées peuvent s'expliquer par les diverses méthodologies employées, plus particulièrement en ce qui concerne la

dose administrée et le moment de son administration ainsi que le type de stimulation neuromusculaire utilisé. Même si peu de données PK-PD sur le rocuronium (k_{eo} , EC_{50} ou γ), ont été publiées jusqu'à maintenant, les valeurs de la EC_{50} et du K_{eo} sont comparables à celles obtenues dans la présente étude, sous anesthésie avec propofol et isoflurane (cf. chapitre 7).

En conclusion, notre étude a permis de caractériser la pharmacocinétique, la pharmacodynamie ainsi que la relation concentration-effet (PK-PD) d'un bolus de rocuronium sous anesthésie équilibrée avec isoflurane et propofol.

La présente étude est la seule ayant utilisé des techniques de modélisation pharmacocinétique-pharmacodynamie pour expliquer les mécanismes sous-jacents impliqués dans l'interaction entre le rocuronium et les deux agents anesthésiques isoflurane et propofol. Les résultats obtenus suggèrent que l'effet de potentialisation du blocage neuromusculaire observé avec l'isoflurane n'a pas une origine pharmacocinétique mais pharmacodynamique, étant expliqué par une augmentation de la sensibilité au niveau de la jonction neuromusculaire. Cet effet ne devient évident qu'après une heure d'anesthésie avec isoflurane, d'où l'importance de faire ces études à l'état d'équilibre (sous anesthésie équilibrée).

FIGURE 8

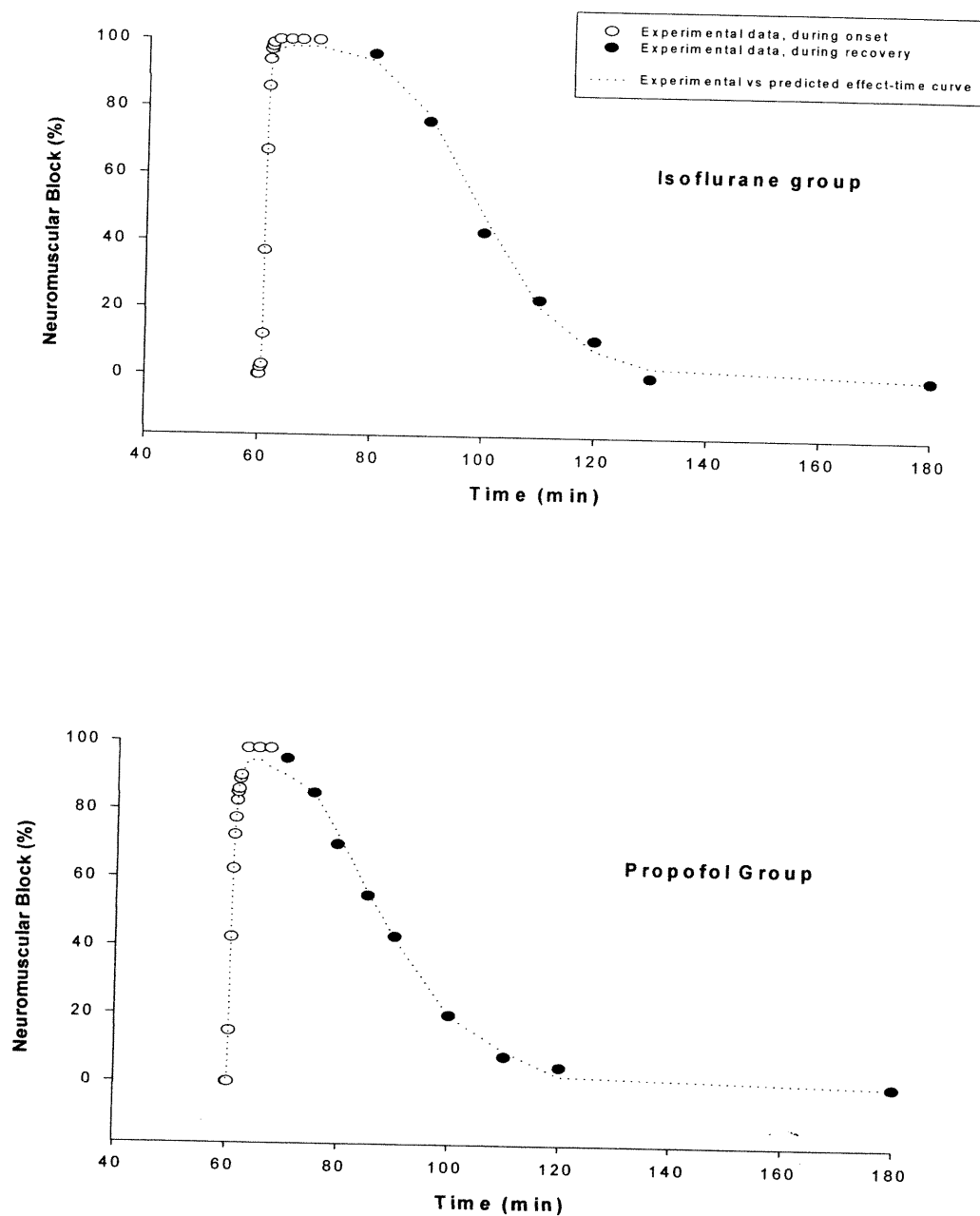
Modélisation cinétique-dynamique du rocuronium chez un patient du groupe isoflurane et un patient du groupe propofol

FIGURE 9

Courbes sigmoïdales du bloc neuromusculaire expérimental et prédit, en fonction des concentrations plasmatiques du rocuronium dans le compartiment effet chez un patient du groupe isoflurane et propofol

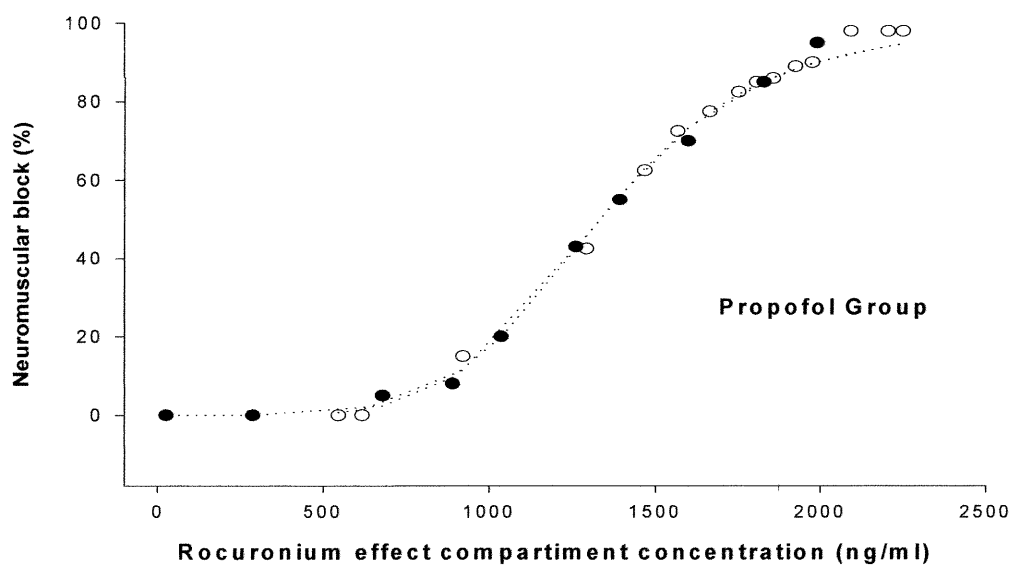
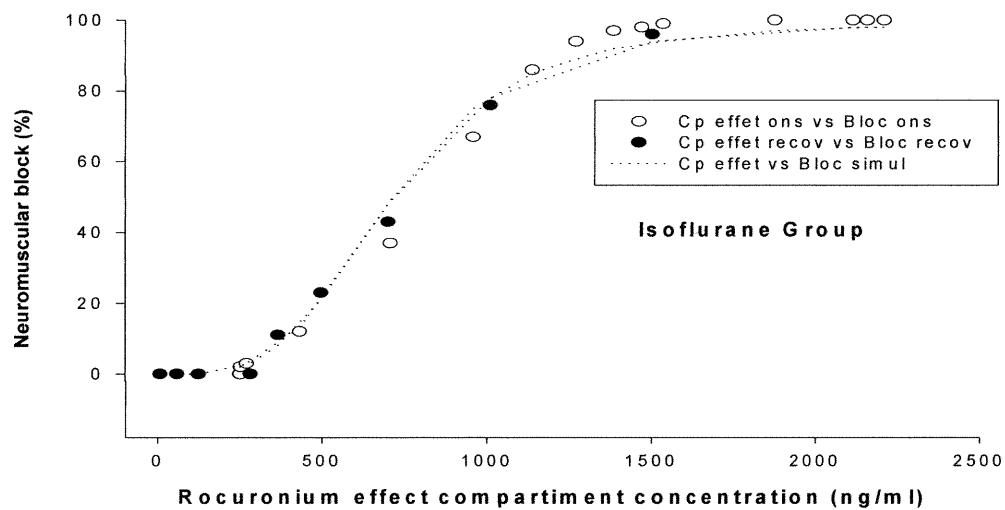


TABLEAU VI : Tableau comparatif des différentes études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur le rocuronium administré en bolus, sous anesthésie avec isoflurane

Anesthésie: isoflurane	Présente étude		Cooper et al., 1995	Van der Broek et al., 1994	Magorian et al., 1995	Szenohradzky et al., 1992	Oris et al., 1993	Lowry et al., 1998	Lambalk et al., 1991
Nombre de patients	n = 5 (sujets sains)	n = 9 (contrôles) n = 9 (insuff. rén.)	n = 12 (isoflurane) n = 12 (propofol) n = 12 (halothane)	n = 10 (contrôles) n = 10 (insuff. hép.)	n = 10 (contrôles) n = 10 (insuff. rén.)	n = 5 (halothane) n = 5 (enflurane) n = 5 (isoflurane) n = 5 (propofol)	n = 6 (sévoflurane) n = 6 (isoflurane) n = 6 (propofol)	n = 20 (halothane) n = 20 (enflurane) n = 20 (isoflurane) n = 20 (propofol/fentanyl) n = 20 (droperidol/fentanyl)	
Mode d'administration	premier bolus 0.5 mg/kg deuxième bolus 0.3 mg/kg	bolus initial 0.6 mg/kg	bolus initial 0.6 mg/kg	bolus initial 0.6 mg/kg	bolus initial 0.6 mg/kg	bolus initial 0.5 mg/kg (0.15 et 0.35) à quelques minutes interval)	bolus initial 0.6 mg/kg	bolus initial 0.3 mg/kg (bolus unique: n = 5 ou en deux fraction: n = 15)	
Prélèvement sanguin	artériel	veineux	veineux	veineux et artériel	veineux	veineux	veineux	veineux	
Anesthésie	oxyde nitreux (60% O ₂) fentanyl isoflurane	oxyde nitreux (67% O ₂) fentanyl isoflurane	oxyde nitreux (60% O ₂) isoflurane	oxyde nitreux (60% O ₂) isoflurane	oxyde nitreux (50-70% O ₂) isoflurane	oxyde nitreux (66% O ₂) isoflurane	oxyde nitreux (60% O ₂) isoflurane	oxyde nitreux (65% O ₂) isoflurane	
Type d'analyse Pk	3 compartiments	3 compartiments	3 compartiments	3 compartiments	3 compartiments	3 compartiments	3 compartiments	3 compartiments	
Résultats Pk	4.09 ± 0.64 1.17 ± 0.30 13.9 ± 2.1 77.06 ± 9.25 187 ± 52	3.7 ± 1.4 1.8 ± 1.5 14.8 ± 5.5 97.2 ± 26.4 207 ± 49	n = 6 4.45 (27) 2.46 (57) 19.4 (30) 100 (54) 190 (11)	2.78 (TV) 2.2 17.0 76.4 210	2.89 ± 0.25 (SE) 2.2 ± 0.3 17.2 ± 1.2 70.9 ± 4.7 207 ± 14	2.89 ± 0.25 (SE) 2.2 ± 0.3 17.2 ± 1.2 70.9 ± 4.7 207 ± 14	2.89 ± 0.25 (SE) 2.2 ± 0.3 17.2 ± 1.2 70.9 ± 4.7 207 ± 14	2.89 ± 0.25 (SE) 2.2 ± 0.3 17.2 ± 1.2 70.9 ± 4.7 207 ± 14	
Résultats Pk-Pd	0.09 ± 0.02 592 ± 112	0.09 ± 0.02 592 ± 112	0.09 ± 0.02 592 ± 112	0.09 ± 0.02 592 ± 112	0.09 ± 0.02 592 ± 112	0.09 ± 0.02 592 ± 112	0.09 ± 0.02 592 ± 112	0.09 ± 0.02 592 ± 112	
Stimulation neuromusculaire	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	
Résultats Pd	5.8 ± 1.8 26 ± 0.9 19 ± 6.3	1.08 ± 0.27 42 ± 9.3 19 ± 8.8	3.06 (55) 38 (29) (CV%)	1.15 ± 0.4 47 ± 12 29 ± 20	1.15 ± 0.4 47 ± 12 29 ± 20	1.15 ± 0.4 47 ± 12 29 ± 20	1.15 ± 0.4 47 ± 12 29 ± 20	1.15 ± 0.4 47 ± 12 29 ± 20	
Délai d'action (min)	2 ± 0.3	2 ± 0.3	3.06 (55)	1.15 ± 0.4	1.15 ± 0.4	1.15 ± 0.4	1.15 ± 0.4	1.15 ± 0.4	
Durée 25% (min)	39 ± 7.6	39 ± 7.6	38 (29)	47 ± 12	47 ± 12	47 ± 12	47 ± 12	47 ± 12	
IC_{25-75%} (min)	26 ± 8.2	26 ± 8.2	(CV%)	29 ± 20	29 ± 20	29 ± 20	29 ± 20	29 ± 20	

Les valeurs sont présentées comme: moyennes ± déviation standard (SD) ou avec l'erreur type (SE) ou le coefficient de variation (CV%), en parenthèse; comme Typical Values. IC = indice de récupération

TABLEAU VII : Tableau comparatif des différentes études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur le rocuronium administré en bolus, sous anesthésie avec propofol

Anesthésie: Propofol	Présente étude		Van der Broek et al., 1995	Davis et al., 1995	Oris et al., 1993	Lowry et al., 1998	Plaud et al., 1995	Lambalk et al., 1991
	n = 5 (sujets sains)	n = 12 (isoflurane) n = 12 (propofol) n = 12 (halothane)	n = 10	n = 5 (halothane) n = 5 (enflurane) n = 5 (isoflurane) n = 5 (propofol)	n = 6 (sévoflurane) n = 6 (isoflurane) n = 6 (propofol)	n = 8	n = 20 (halothane) n = 20 (enflurane) n = 20 (isoflurane) n = 20 (propofol/fentanyl) n = 20 (droperidol/fentanyl)	
Mode d'administration	premier bolus 0.5 mg/kg	deuxième bolus 0.3 mg/kg	bolus initial 0.62 mg/kg	dose initiale 0.5 mg/kg (0.15 et 0.35 à quelques minutes interval)	bolus initial 0.6 mg/kg	0.5 mg/kg (100 mg/kg/min pendant 5 min)	bolus initial 0.3 mg/kg (bolus unique: n = 5 ou en deux fraction: n = 15)	
Prélèvement Sanguin	-----	artériel	-----	-----	-----	artériel	-----	-----
Anesthésie	oxyde nitreux (60% O ₂) propofol		oxyde nitreux (60% O ₂) fentanyl propofol	O ₂ in air (33% / 66%) alfentanyl propofol	oxyde nitreux (60% O ₂) propofol	100% O ₂ propofol fentanyl propofol	oxyde nitreux (65% O ₂) fentanyl propofol	
Type d'analyse Pk	-----	3 compartiments	-----	-----	-----	2 ou 3 compartiments	-----	-----
Résultats Pk								
Cl (ml/min/kg)	-----	4.37 ± 1.56	4.42 (21)	-----	-----	9.78 ± 3.04	-----	-----
t _{1/2α} (min)	-----	1.68 ± 1.38	1.56 (56)	-----	-----	46 ± 22	-----	-----
t _{1/2β} (min)	-----	18.46 ± 9.89	14.9 (29)	-----	-----	285 ± 118	-----	-----
t _{1/2γ} (min)	-----	86.62 ± 23.24	86 (47)	-----	-----	-----	-----	-----
Vd _{ss} (ml/kg)	-----	205 ± 48	210 (38)	-----	-----	-----	-----	-----
Résultats Pk-Pd								
Keo (min ⁻¹)	-----	0.14 ± 0.04	-----	-----	-----	0.17 ± 0.06	-----	-----
EC ₅₀ (μg/L)	-----	1008 ± 195	-----	-----	-----	823 ± 157	-----	-----
Stimulation neuromusculaire	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique	stimulation unique
Résultats Pd								
Délai d'action (min)	5 ± 1.6	2.4 ± 0.5	n = 12 3.78 (30)	1.63 ± 0.83	1.02 ± 0.15	7.1 ± 2.5	3.4 ± 0.4	3.4 ± 0.4
Durée _{25%} (min)	20 ± 7.9	20 ± 6.3	27 (30)	35 ± 5.76	35 ± 9.2	22 ± 5.1	8.8 ± 3.0	8.8 ± 3.0
IC _{125-75%} (min)	12 ± 2.9	16 ± 4.7	(CV%)		14 ± 6.9			

Les valeurs sont présentées comme moyennes ± déviation standard (SD) ou avec le coefficient de variation (CV%), en parenthèse; IC = indice de récupération.

9. BIBLIOGRAPHIE

- Affrime M, Reidenberg MM. The protein binding of some drugs in plasma from patients with alcoholic liver disease. *Eur J Clin Pharmacol* 8: 267-9. 1975.
- Agoston S, Vanderbrom RHG and Wierda JMKH. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1992; 22 (2): 94-115.
- Ali HH, Savarese JJ. Stimulus frequency and dose-response curve to d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 1980; 52: 36-9.
- Alvarez-Gomez JA, Estelles MS, Fabregat J, *et al.* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients. *Eur J Anaesth* 1994; 11 (Suppl): 53-6.
- Anthony W. Quail. Modern inhalational anaesthetic agents. The Medical Journal of Australia vol.150 Therapeutics: 95-102. 1989. *Clinical Anaesthesia* 97: 1-163.
- Armstrong DL, Lester HA. The kinetics of tubocurarine action and restricted diffusion within synaptic cleft. *J Physiol* 1979; 294: 365-86.
- Bass N, Williams R. Hepatic function and pharmacokinetics. *Hepatology. A textbook of liver disease*, 1996.
- Bastard OG, Carter JG, Moyers JR *et al.* Circulatory effect of isoflurane in patients with ischaemic heart disease: a comparison with halothane. *Anesth Analg* 1984; 63: 635-9.
- Bencini AF, Scaf AHJ, Sohn YJ *et al.* Disposition and urinary excretion of vecuronium bromide in anesthetized patients with normal renal function or renal failure. *Anesthesia and Analgesia* 1986 b; 65: 245-51.

Bencini AF, Scaf AHJ, Sohn YJ *et al.* Hepatobiliary disposition of vecuronium bromide in man. *British Journal of Anaesthesia* 1986 a; 58: 988-95.

Bevan DR, Fiset P, Balendran P, *et al.* Pharmacodynamics behaviour of rocuronium in the elderly. *Can J Anaesth* 1993; 40 : 127-32.

Bowman WC, Prior C, Marshall IG. Presynaptic receptors in the neuromuscular junction. *Ann N Y Acad Sci* 1990 ; 604: 69-81.

Bowman WC, Rodger IW, Houston J, *et al.* Structure:action relationships among some deacetoxy analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. *Anesthesiology* 1988; 69(1): 57-62.

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): S45-53.

Brett RS, Dilger JP, Yland KF. Isoflurane causes `flickering` of the acetylcholine receptor channel: observations using patch clamp. *Anesthesiology* 1988; 69 (2): 161-70.

Bufler J, Pichlmeier R, Schneck HJ *et al.* Block of nicotinic acetylcholine-activated channels of cultured mouse myotubes by isoflurane. *Neurosci Lett* 1994; 168 (1-2): 135-8.

Cahalan MK, Weiskopf RB, Eger EI *et al.* Hemodynamic effects of desflurane/nitrous oxide anesthesia in human volunteers. *Anesth Analg* 1991; 73: 157-64.

Calverley RK, Smith NT, Prys-Roberts C *et al.* Cardiovascular effect of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man. *Anesth Analg* 1978; 57(6):619-28.

Cleys MA, Gepts E and Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988; 80: 5-9.

- Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C *et al.* Hemodynamic effects of infusion of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987; 66: 64-70.
- Cooper AR, Wierda JMKH, Mirakhur RK, and Maddineni VR. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesth* 1994; 11 (Suppl 9): 82-84.
- Cooper R, Mirakhur RK, Clarke R.S.J and Boules Z. Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9426 (Rocuronium) and Suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992 b; 69: 269-73.
- Cooper RA , Mirakhur RK, Elliot P, *et al.* Estimation of the potency of ORG. 9426 using two different modes of nerve stimulation. *Can J Anaesth* 1991; 39 : 139-42.
- Cooper RA, Mirakur RK, Wierda JMKH and Maddineni VR. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesth* 1995; 12(Suppl.11): 43-44.
- Crawford MW, Lerman J, Saldivia V *et al.* Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 1992; 75(6): 1000-6.
- Davis L, Jayarajah MJ, Toner CC and Flynn PJ. Evaluation of neuromuscular effect and antagonism of rocuronium bromide: a preliminary report. *Eur J Anaesth* 1995, 12 (Suppl. 11), 65-68.
- Dolan WM, Stevens WC, Eger EI II, Cromwell TH, Halsey MJ, Shakespeare TF, Miller RD. The cardiovascular and respiratory effects of isoflurane-nitrous oxide anesthesia. *Canadian Anesthesiology Society Journal*. 21(6): 557-568, 1974.
- Donati F, Meistelman C. A kinetic-dynamic model to explain the relationship between high potency and slow onset time for neuromuscular blocking drugs. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1991; 19: 537-52.

- Donati F, Varin F, Ducharme J *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium obtained with arterial and venous blood samples. *Clin Pharmacol Ther* 1991b; 49: 515-22.
- Driessen JJ, Crul JF, Jansen R and van Egmond J. Isoflurane and neuromuscular blocking drugs. *Anaesth Intens Care Med* 1986; 182: 76-82.
- Dubois MY, Lapeyre G, Lea D, *et al.* Pharmacodynamic effect of three doses of ORG 9426 used for endotracheal intubation in humans. *J Clin Anesth* 1992; 4: 472-5.
- Ducharme J, Varin F and Donati F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a second dose of atracurium in anaesthetised patients. *Clin Pharmacol. Clin Drug Invest.* 1995; 9(2): 89-110.
- Ducharme J, Varin F, Bevan DR *et al.* High-performance liquid chromatography-electrochemical detection of vecuronium and its metabolites in human plasma. *J of Chromatog B.*, 1992; 573-79.
- Ducharme J, Varin F, Bevan DR *et al.* Importance of early blood sampling on vecuronium pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24: 507-18.
- Eger EI II, Smith NT, Stoelting RK. Cardiovascular effects of halothane in man. *Anesthesiology* 1970. 32(5): 396-409.
- Eger EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 1994; 80(4): 906-22.
- Eisele JH, Smith NT. Cardiovascular effects of 40 percent nitrous oxide in man. *Anesth Analg* 1972; 51(6): 956-63.
- Foldes FF, Nagashima H, Nguyen HD *et al.* The neuromuscular effects of ORG. 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75: 191-196.

Furuta T, Canfell PC, Castagnoli KP *et al.* Quantitation of pancuronium, 3-desacetylpancuronium, vecuronium, 3-desacetylvecuronium, pipecuronium and 3-desacetylpipecuronium in biological fluids by capillary gas chromatography using nitrogen-sensitive detection. *J of Chromatog. B.*, 1988; 427(1) : 41-53.

Gariépy LP, Varin F, Donati F *et al.* Influence of aging on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53(3): 340-347.

Griffith HR, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3: 418-420.

Groszmann R, Lotelansky B, Cohn JN, *et al.* Quantitation of portasystemic shunting from the splenic and mesenteric beds in alcoholic disease. *Am J Med* 53 (6):715-22. 1972.

Grounds RM, Twigley AJ, Carli F *et al.* The haemodynamic effect of intravenous induction. *Anaesthesia* 1985; 40: 735-40.

Holford NH *et al.* Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin. Pharmacokinet.* 1981; 6 (6): 429-53.

Hopkinson JM, Meakin G, McCluskey A, Baker RD. Dose-response relationship and effective time to satisfactory intubation conditions after rocuronium in children. *Anesthesia* 1997; 52(5): 428-32.

Hunter JM. The pharmacokinetics of rocuronium bromide in hepatic cirrhosis. *Eur J Anesthesiol* 1995, 12 (Suppl 11), 39-41.

Jones R, Cashman J, Mant T *et al.* Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalational anesthetic, desflurane (I-653), in volunteers. *Br J Anaesth* 1990; 64(1): 11-5.

- Jones RM. Clinical comparison of inhalation anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1984; 56 (Suppl 1): 57S-69S.
- Kansanaho M, Olkkola KT and Wierda JMKH. Dose-response and concentration response relation of rocuronium infusion during propofol- nitrous oxide and isoflurane-nitrous oxide anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1997; 14: 488-494.
- Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1994; 80: 1241-7.
- Khuenl-Brady K, Castagnoli KP, Canfell PC, *et al.* The neuromuscular blocking effects and pharmacokinetics of ORG. 9426 and ORG. 9616 in the cat. *Anesthesiology* 1990; 72: 669-74.
- Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Pühringer G *et al.* The use of rocuronium (ORG 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1993; 48: 873-5.
- Khuenl-Brady KS, Pühringer F and Mitterschiffthaler G. Evaluation of cumulative properties of rocuronium bromide under halothane anaesthesia. *Eur J Anaesth* 1994; 11(Suppl 9): 25-7.
- Khuenl-Brady KS, Pühringer F, Koller J and Mitterschiffthaler G. Evaluation of the time course of action of maintenance doses of rocuronium (ORG 9426) under halothane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 137-139.
- Kleef UW, Proost JH, Roggeveld J *et al.* Determination of rocuronium and its metabolites in body fluids and tissue homogenates. *J of Chromatog B.*, 1993; 621: 65-76.
- Kopman AF. Pancuronium, gallamine, and d-tubocurarine compared: Is speed of onset inversely related to drug potency. *Anesthesiology* 1989; 70(6): 915-20.

- Lippmann M, Paicius RM, Gingerich S *et al.* A controlled study of the haemodynamic effect of propofol versus thiopental during anesthesia induction. *Seminars in Anesthesia* 1988; vol 7 (Suppl 1): 116-22.
- Magorian T, Wood P, Caldwell J, *et al.* The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* 1995; 80: 754-9.
- Marshall IG, Prior C. Update on the acetylcholine receptor and the neuromuscular junction. *Ballière's Clinical Anaesthesiology* 1994; 8: 299-313.
- Marshall RJ, Muir AW, Sleight T and Savage DS. Research and development of aminosteroidal neuromuscular blocking drugs: past and future. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12 (Suppl. 11): 5-10.
- Martyn, J.A., White, D.A., Gronert, G.A., *et al.* Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors: Effect of neuromuscular blockers. *Anaesthesiology* 1992; 76(5): 822-43.
- Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993; 77: 1193-7.
- Meretoja OA, Taivainen T, Erkola O, *et al.* Dose-response and time-course of effect of rocuronium bromide in paediatric patients. *Eur J Anaesthesiol* 1995; (Suppl 11): 19-22.
- Merin Rj, Bernard JM, Doursout MF *et al.* Comparison of the effect of isoflurane and desflurane on cardiovascular dynamics and regional blood flow in the chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1991; 75: 568-74.
- Meyer EM et Cooper JR. Correlation between Na⁺-K⁺ ATPase activity and acetylcholine release in rat cortical synaptosomes. *J Neurochem* 1981; 36(2): 467-75.

- Miller RD and von Ehrenburg W. The contribution of muscle relaxants to the advancement of the anaesthetic practice: what is required of new compounds? *Eur J Anaesthesiol* 1994; (Suppl 9): 1-8.
- Min JC, Bekavac I, Glavinovik MI *et al.* Iontophoretic study of speed of action of various muscle relaxants. *Anaesthesiology* 1992; 77(2): 351-6.
- Moffitt E, Sethna D, Gary R *et al.* Nitrous oxide added to halothane reduces coronary flow and myocardial oxygen consumption in patients with coronary disease. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30 (1): 5-9.
- Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C *et al.* Hemodynamics effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anesthesia. *Br J Anaesth* 1987; 59 (8): 954-6.
- Nies AS, Shand DG, Wilkinson Gr. Altered hepatic blood flow and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1(2):135-155.
- Olkkola KT, and Tammisto T. Quantification of interaction of rocuronium (Org 9426) with etomidate, fentanyl, midazolam, propofol, thiopental, and isoflurane using closed-loop feedback control of rocuronium infusion. *Anaesth Analg* 1994; 78: 691-6.
- Paton WDM, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol* 1967; 191(1): 59-90.
- Plaud B, Proost JH, Wierda JMKH *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium at the vocal cords and the adductor pollicis in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58(2): 185-91.
- Rollins, D.E. et Klaassen, C.D. Biliary excretion of drug in man. *Clin. Pharmacokinet* 1979; 4(5) : 368-79.
- Sastry BV. Nicotinic receptor. *Anaesth Pharmacol Rev* 1993; 1: 16-9.

- Savarese JJ, Kitz RJ. Does clinical anesthesia need new neuromuscular blocking agents? *Anesthesiology* 1975; 42: 236-9.
- Scheller M, Bufler J, Schneck H *et al.* Isoflurane and sevoflurane interact with the nicotinic acetylcholine receptor channels in micromolar concentrations. *Anesthesiology* 1997; 86 (1): 118-27.
- Servin FS, Lavaut E, Kleef U and Desmonts JM. Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1996; 84 (5): 1092-100.
- Shanks CA, Fragen RJ, Ling D. Continuous intravenous infusion of rocuronium (ORG 9426) in patients receiving balanced, enflurane or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 649-51.
- Smith N, Eger EI II, Stoelting R *et al.* The cardiovascular and sympathomimetic response to the addition of nitrous oxide to halothane in man. *Anesthesiology* 1970; 32 (5): 410-12.
- Stevens W, Cromwell T, Halsey M *et al.* The cardiovascular effects of a new inhalation anesthetic, Forane, in human volunteers at constant arterial carbon dioxide tension. *Anesthesiology* 1971; 35 (1): 8-16.
- Szenohradzky J, Fisher DM, Segredo V *et al.* Pharmacokinetics of Rocuronium Bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77 (5): 899-904.
- Tassonyi E, Charpentier E, Muller D *et al.* The role of nicotinic acetylcholine receptors in the mechanism of anesthesia. *Brain Res Bull* 2002; 57 (2): 133-50.
- Todd MM, Wagner DS, Sokoll MD *et al.* A prospective, comparative trial of three anesthetics for elective supratentorial craniotomy. *Anesthesiology* 1993; 78: 1005-20.

Unadkat JD, Bartha F, Sheiner LB. Simultaneous modelling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with nonparametric kinetic and dynamic models. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40 (1): 86-93.

Van der Broek L, Wierda JMKL, Smeulers NJ, *et al.* Clinical pharmacology of rocuronium (Org 9426); study of the time course of action, dose requirement, reversibility and pharmacokinetics. *J Clin Anesth* 1994; 6: 288-96.

Van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, *et al.* The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium on patients with hepatic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44 (2): 139-44.

Verborgh C, Verbessem D and Camu F. Haemodynamic effects of isoflurane during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 36-9.

Wachtel RE. Relative potencies of volatile anesthetics in altering the kinetics of ion channels in BC3H1 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274 (3): 1355-61.

Waud BE, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of diaphragm. *Anaesthesiology* 1972; 37(4): 417-22.

Wierda J.M, De-Wit AP, Agoston S, *et al.* Clinical observations of the neuromuscular blocking action of ORG. 9426, a new steroidal nondepolarising agent. *Br J Anaesth* 1990; 64: 521-3.

Wierda JMKH and Proost JH. Structure-pharmacodynamic-pharmacokinetic relationship of steroidal neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol* 1995; 12 (Suppl. 11): 45-54.

Wierda JMKH, Kleef UW, Lambalk LM, *et al.* The pharmacodynamics and pharmacokinetics of ORG. 9426, a new nondepolarising neuromuscular blocking agent, on patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 38: 430-5.

Williams RL, Blaschke TF, Meffin PJ, *et al.* Influence of acute viral hepatitis on disposition and plasma binding of tolbutamide. *Clin Pharmacol Ther* 21: 301-9, 1977.

Yamamura HI et Snyder, SH. High affinity transport of choline into synaptosomes of rat brain. *J Neurochem* 1973; 21(6): 1355-74.

Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equations. *J. Pharmacokinet Biopharm* 1978; 6 (2): 165-75.

Zhu Y, Audibert G, Donati F and Varin F. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of doxacurium: effect of input rate. *J Pharmacokinet Biopharm* 1997; 25(1): 23-37.

ANNEXE A

ÉQUATIONS UTILISÉES POUR L'ÉVALUATION DES PARAMÈTRES
PHARMACOCINÉTIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES1. Administration d'un bolus intraveineux selon un modèle
tricompartimental (Gibaldi et Perrier, 1982).

Concentrations plasmatiques (Cp) :

$$C_p = A e^{-\alpha t} + B e^{-\beta t} + C e^{-\gamma t}$$

où :

Cp = Concentration plasmatique au temps t

A = Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'intersection sur l'ordonnée de l'extrapolation de la droite de distribution rapide

B = Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'intersection sur l'ordonnée de l'extrapolation de la droite de distribution lente

C = Concentration plasmatique au temps zéro correspondant à l'intersection sur l'ordonnée de l'extrapolation de la droite d'élimination

α = Constante complexe de transfert liée à la phase de distribution rapide

β = Constante complexe de transfert liée à la phase de distribution lente

γ = Constante complexe de transfert liée à la phase d'élimination

t = temps

Temps de demi-vie de distribution rapide ($t_{1/2\alpha}$) :

$$t_{1/2\alpha} = 0.693 / \alpha$$

Temps de demi-vie de distribution lente ($t_{1/2\beta}$) :

$$t_{1/2\beta} = 0.693 / \beta$$

Temps de demi-vie d'élimination ($t_{1/2\gamma}$) :

$$t_{1/2\gamma} = 0.693 / \gamma$$

Surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC) :

$$AUC = A / \alpha + B / \beta + C / \gamma$$

Surface sous la courbe des moments en fonction du temps (AUMC) :

$$AUMC = A / \alpha^2 + B / \beta^2 + C / \gamma^2$$

Temps de séjour moyen (MRT) :

$$MRT = AUMC / AUC$$

Clairance totale (CI) :

$$CI = Dose / AUC$$

Volume du compartiment central (V_c) :

$$V_c = Dose / A+B+C$$

Volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d_{ss}}$) :

$$V_{d_{ss}} = CI \times MRT$$

2. Équation de Hill utilisé dans la description du modèle sigmoïde E_{\max} (Unadkat et al., 1986).

$$E_t = \frac{E_{\max} \times C_e(t)^\gamma}{EC_{50}^\gamma + C_e(t)^\gamma}$$

E_t = Effet au temps t

E_{\max} = Effet maximal

$C_e(t)$ = Concentration dans le compartiment effet au temps t

EC_{50} = Concentration dans le compartiment central pour 50 % de l'effet maximal

t = temps

REMERCIEMENTS

Je voudrais avant tout, exprimer mes sincères remerciements au Docteur France Varin pour son assistance scientifique ainsi que pour ses encouragements et ses précieux conseils lors de la rédaction de l'article et du mémoire et tout au long de mes études de maîtrise.

Je voudrais aussi remercier Docteur François Donati pour sa participation active à la réalisation pratique de mon projet de recherche et ses conseils judicieux lors de la rédaction de l'article.

Un gros merci à Johanne Couture pour sa précieuse aide technique et sa collaboration au protocole clinique.

Mes remerciements au Canadian Institutes of Health Research dont l'aide financière a rendu possible ce travail.

Je voudrais aussi remercier la compagnie pharmaceutique Glaxo Wellcome pour m'avoir accordé une bourse d'encouragement.

Un gros merci à toutes mes collègues étudiants pour leur plaisante compagnie pendant les heures de laboratoire et les beaux moments passés ensemble.