

PHARMACOLOGIE DES AGENTS ANESTHÉSIIQUES IV : LA RÈGLE ET LES EXCEPTIONS

Jean-Xavier Mazoit

*Département d'Anesthésie, Hôpitaux Universitaires Paris-Sud APHP et Laboratoire d'Anesthésie, UMR788
Université Paris-Sud, Faculté de Médecine du Kremlin-Bicêtre, 95276 Bicêtre*

Jean-xavier.mazoit@u-psud.fr

POINTS ESSENTIELS

- En pharmacocinétique, les pharmacologues se réfèrent à des paramètres pseudophysiologiques comme la clairance (volume virtuel épuré par unité de temps) ou le volume de distribution. Les anesthésistes sont plus intéressés par les vitesses: vitesse pour atteindre le site d'action, vitesse d'élimination. La notion de temps contextuel sera particulièrement développée.
- Aussi en pharmacocinétique, qu'en pharmacodynamie, la génétique prend une place prépondérante. Les différents polymorphismes génétiques seront seulement évoqués tant ils sont nombreux.
- La relation PK-PD étudie l'effet des médicaments dans l'organisme en relation avec le temps et la disposition des molécules dans l'organisme. Il est capital de comprendre qu'il existe un décalage souvent important entre PK et PD. La barrière hématoencéphalique introduit un facteur de décalage temporel qui peut être majeur.
- Les interactions médicamenteuses ne être étudiées correctement qu'au moyen de la représentation isobologique.
- La modélisation à effets mixtes et la cinétique de population permettent d'inclure des covariables significatives dans les modèles, diminuant d'autant la variabilité interindividuelle et de faire des prédictions posologiques précises.
- La pharmacocinétique est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme. Ceci comprend l'absorption (lorsque l'administration n'est pas intraveineuse), la distribution, la transformation et l'élimination. L'absorption et la distribution sont le plus souvent regroupées sous le terme de disposition. La transformation qui n'est pas toujours nécessaire comme préalable à l'élimination comprend le métabolisme, mais aussi d'autres modes de transformation de la molécule. Les pharmacologues se réfèrent à des paramètres pseudophysiologiques comme la clairance (volume virtuel épuré par unité de temps) ou le volume de distribution. Les anesthésistes sont plus intéressés par les vitesses: vitesse pour atteindre le site d'action, vitesse d'élimination. C'est pourquoi une partie de ce texte sera consacrée aux vitesses. La pharmacodynamie est l'étude de l'effet des médicaments dans l'organisme et plus particulièrement ici, l'effet en relation avec le temps. Il est capital de comprendre qu'il existe un décalage souvent important entre PK et PD. La barrière hématoencéphalique introduit un facteur de décalage temporel qui peut être majeur.

La **figure 1** résume ce concept de PK-PD.

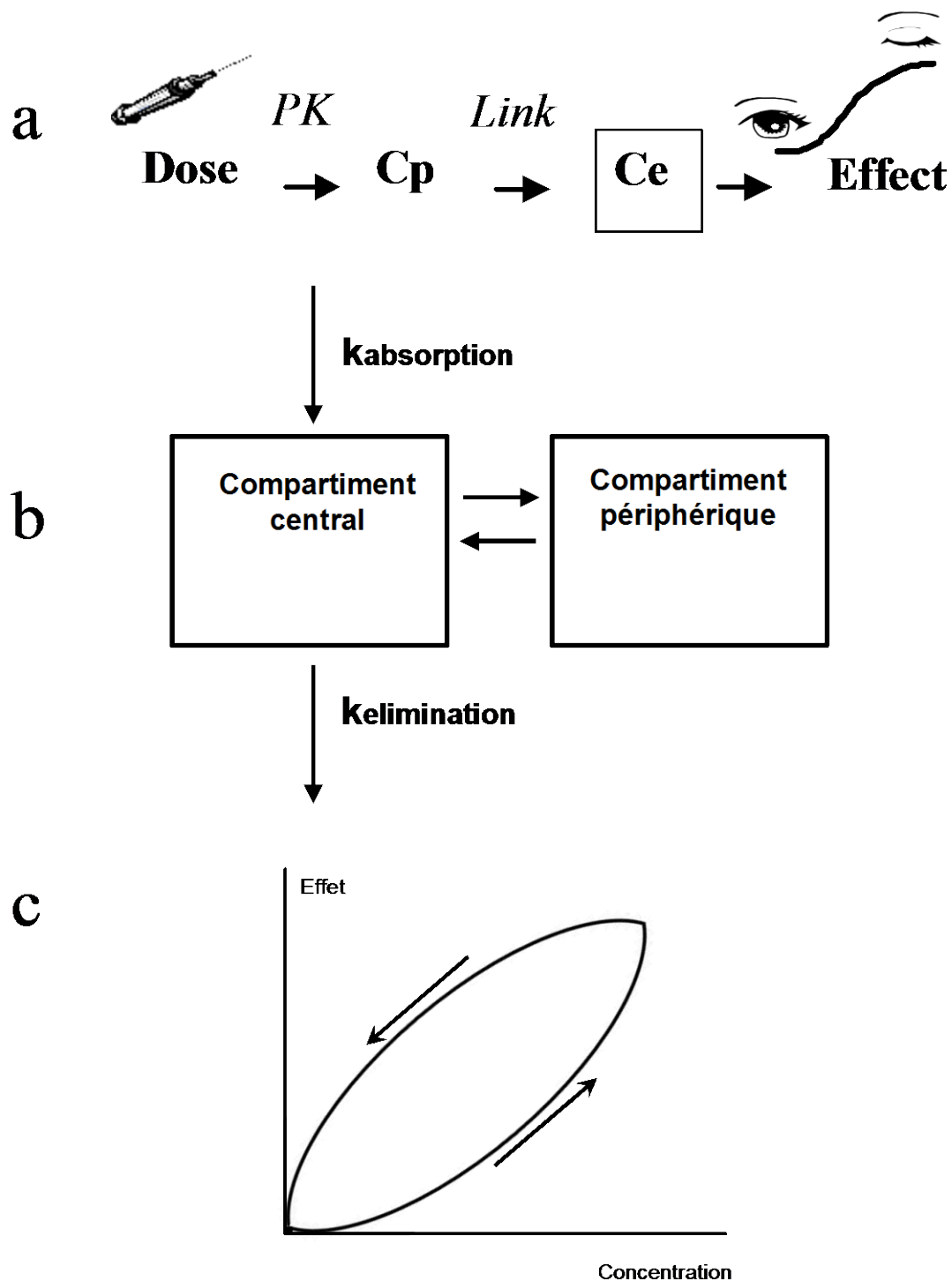


Figure 1. Relation PK-PD. Après administration i.v. ou absorption (administration extravasculaire), les molécules se distribuent dans les compartiments de l'organisme. En **a** est représenté le trajet de la molécule depuis la seringue jusqu'à l'effet. Cp et Ce sont respectivement les concentrations plasmatiques et au site effet. En **b**, est représenté un modèle pharmacocinétique simple à 2 compartiments avec administration extravasculaire.

L'effet apparaît et disparaît avec retard, ce qui est représenté par la courbe d'hystérésis en c. Les facteurs qui sont responsables de ce phénomène d'hystérésis sont le poids moléculaire élevé et surtout une faible liposolubilité qui retardent la traversée de la barrière hématoencéphalique dans un sens comme dans l'autre (cf. [tableau 1](#)).

PHARMACOCINÉTIQUE

Absorption, biodisponibilité

L'absorption gastrique et intestinale des médicaments dépend de nombreux facteurs. Les plus importants sont le pH acide de l'estomac qui dégrade de nombreuses molécules comme la pénicilline G, mais aussi le jeûne qui peut ralentir considérablement la vidange gastrique et donc l'absorption de certains médicaments. À cet égard, la première année de vie est associée à des changements majeurs (2). Enfin, et c'est très important, l'absorption digestive peut être faible, conduisant à une biodisponibilité (fraction qui atteint la circulation) faible. Ceci à mettre en parallèle avec le phénomène de premier passage hépatique qui s'observe pour les médicaments fortement métabolisés par le foie et qui sont fortement dégradés par leur passage au travers du foie, immédiatement après leur absorption dans le système porte. La morphine orale est un exemple typique. Le premier passage explique pourquoi il faut de 4 à 8 heures pour que la morphine orale agisse (en grande partie parce que son métabolite actif, la morphine-6-glucuronide met plusieurs heures à atteindre une concentration significative). L'absorption après anesthésie topique de la cavité oropharyngée peut être presque aussi rapide qu'une injection intraveineuse chez le petit enfant, ce qui conduit à limiter les doses utilisées par les ORL (3). Enfin, lors d'une anesthésie locorégionale, le site d'injection peut se comporter comme un réservoir retenant les molécules et ne les relarguant que petit à petit. À cet égard, la graisse périurale joue le rôle de tampon de sécurité, puisque 3 heures après une injection de bupivacaïne, la moitié de la dose injectée est encore retenue localement (4). C'est tout l'intérêt des anesthésiques locaux d'action longue.

Disposition

Transport des molécules au travers des membranes biologiques

Les médicaments que nous utilisons sont de petites molécules, en partie ionisée ce qui leur permet de diffuser rapidement dans les compartiments hydriques. Leur partie non ionisée traverse facilement les membranes phospholipidiques d'autant plus facilement que les molécules sont petites et surtout qu'elles sont liposolubles, permettant ainsi un transport passif comme celui des anesthésiques locaux au niveau de l'axone. Cependant, le transport est bien souvent gouverné par des phénomènes actifs (5). Ces phénomènes de transport sont ubiquitaires et concernent une grande majorité des molécules étrangères à l'organisme. La plupart de ces transporteurs sont des extrudeurs, c'est-à-dire qu'ils font sortir de la cellule les

molécules indésirables. Les transporteurs cationiques ou anioniques sont situés sur le versant sinusoïdal de la plupart des organes. Ils participent à l'élimination des curares aminostéroïdes au niveau des canaux biliaires par exemple. L'autre grande famille de transporteurs comprend entre autres la P-glycoprotéine (P-gp) qui fait partie des protéines codées par les gènes de résistance multiple aux médicaments (MDR). Tous ces transporteurs excrètent les molécules étrangères en particulier au niveau de la barrière hématoencéphalique, mais aussi au niveau du tubule rénal. Leur rôle est capital. Néanmoins, ce sont ces protéines qui empêchent l'entrée dans la cellule de nombreux médicaments dont les antimétabolites. Un fort polymorphisme génétique caractérise ces protéines, mais la connaissance de ce polymorphisme est encore balbutiante.

Transport dans le courant sanguin et distribution aux organes.

Les médicaments sont transportés dans le sang pour être distribués aux organes cibles. Ils peuvent être plus ou moins liés aux protéines du sérum ou aux hématies. Au niveau des hématies, il s'agit le plus souvent d'un phénomène de diffusion passive comme pour le propofol ou les anesthésiques locaux. Une anémie importante va de ce fait augmenter la fraction libre du médicament et donc son effet pour le propofol, sa toxicité pour un anesthésique local (6). Les molécules acides sont liées fortement à l'albumine qui comprend deux sites de fixation principaux (7). Elle est responsable de la fixation de la warfarine, de la digoxine, du midazolam, du thiopental, de la majorité des AINS. Les molécules basiques (anesthésiques locaux, phénylpipéridines...) sont liées fortement à l'alpha-1 glycoprotéine acide ou orosomucoïde et faiblement à l'albumine. À cet égard, il convient de se souvenir que a) la concentration sérique d'orosomucoïde est très faible avant l'âge de 6 mois, ce qui peut conduire à des fractions libres de médicaments élevées ; b) les syndromes inflammatoires comme le cancer ou la période postopératoire ont un effet inverse avec une augmentation très rapide de la concentration d'orosomucoïde et donc une baisse de fraction libre des médicaments liés. Certaines molécules peuvent former des liaisons covalentes fortes avec des protéines sériques ou plus souvent avec des protéines des systèmes du métabolisme. Il s'agit des adduits qui sont le plus souvent toxiques (c'est ce qui conduit à la toxicité du paracétamol et à celle de l'halothane) (8). La distribution à la cible pharmacodynamique et au foie sera envisagée plus loin.

Élimination

L'élimination des médicaments se fait par excrétion de la molécule intacte, par dégradation chimique ou après biotransformation.

Élimination de la molécule intacte. Cette élimination se fait par voie pulmonaire (halogénés), par excrétion dans la bile (cf. plus haut) ou par élimination rénale. Le rein est l'organe qui élimine la plupart des molécules étrangères, bien souvent après que celles-ci aient été déjà transformées par le foie. Certaines drogues anesthésiques sont encore éliminées par voie rénale, non pas tant le thiopental qui n'est plus qu'un lointain souvenir, mais le pancuronium et le vécuronium qui sont partiellement éliminés par le rein. Plus surprenant est le fait que certains

métabolites sont actifs et que leur accumulation au cours de l'insuffisance rénale peut conduire à des accidents dramatiques. C'est le cas de la morphine-6-glucuronide et dans une moindre part du M1 (O-desméthyltramadol), métabolite du tramadol qui s'accumulent dangereusement dans ces circonstances (9-11). Des molécules comme l'atracurium subissent une dégradation chimique dans le sang, la réaction d'Hofmann. Cette réaction chimique ne dépend que de la température. De façon assez proche, le rémifentanil est dégradé dans le sang par des estérases non spécifiques présentes chez tout le monde sans exception aucune. La plupart des molécules que nous utilisons sont dégradées au niveau du foie, ou par des enzymes dont la synthèse est hépatique comme les butyrylcholinestérases qui dégradent la succinylcholine, le mivacurium ou les anesthésiques locaux amides. La plupart des molécules subissent un métabolisme hépatique de phase I par la grande usine du cytochrome P450 (**Figure 2**). Ce métabolisme conduit à des molécules plus polaires qui sont ensuite (rarement) directement éliminées par le rein, soit (plus souvent) qui subissent une conjugaison par l'intermédiaire de l'UGT (UDP-glucuronosyltransferase), c'est le métabolisme de phase II. Parmi les molécules que nous utilisons couramment, seule la morphine subit directement un métabolisme de phase II, sans métabolisme de phase I préalable. Il existe un polymorphisme génétique marqué pour toutes ces réactions (12-13). Il n'est pas possible de décrire de façon extensive ces polymorphismes, mais il convient de savoir qu'ils existent et qu'ils expliquent bon nombre de « résistances » à certaines molécules (par exemple plus du quart des japonais ne métabolisent pas la codéine en morphine, principe actif de la molécule). À l'opposé, des accidents toxiques existent chez des « ultra-fast » métaboliseurs chez lesquels la production de morphine à partir de la codéine ou de M1 à partir du tramadol est exagérée. Il est certain que dans quelques décennies nous aurons tous notre patrimoine génétique inscrit dans une puce informatique, ce qui permettra une réelle prescription personnalisée.

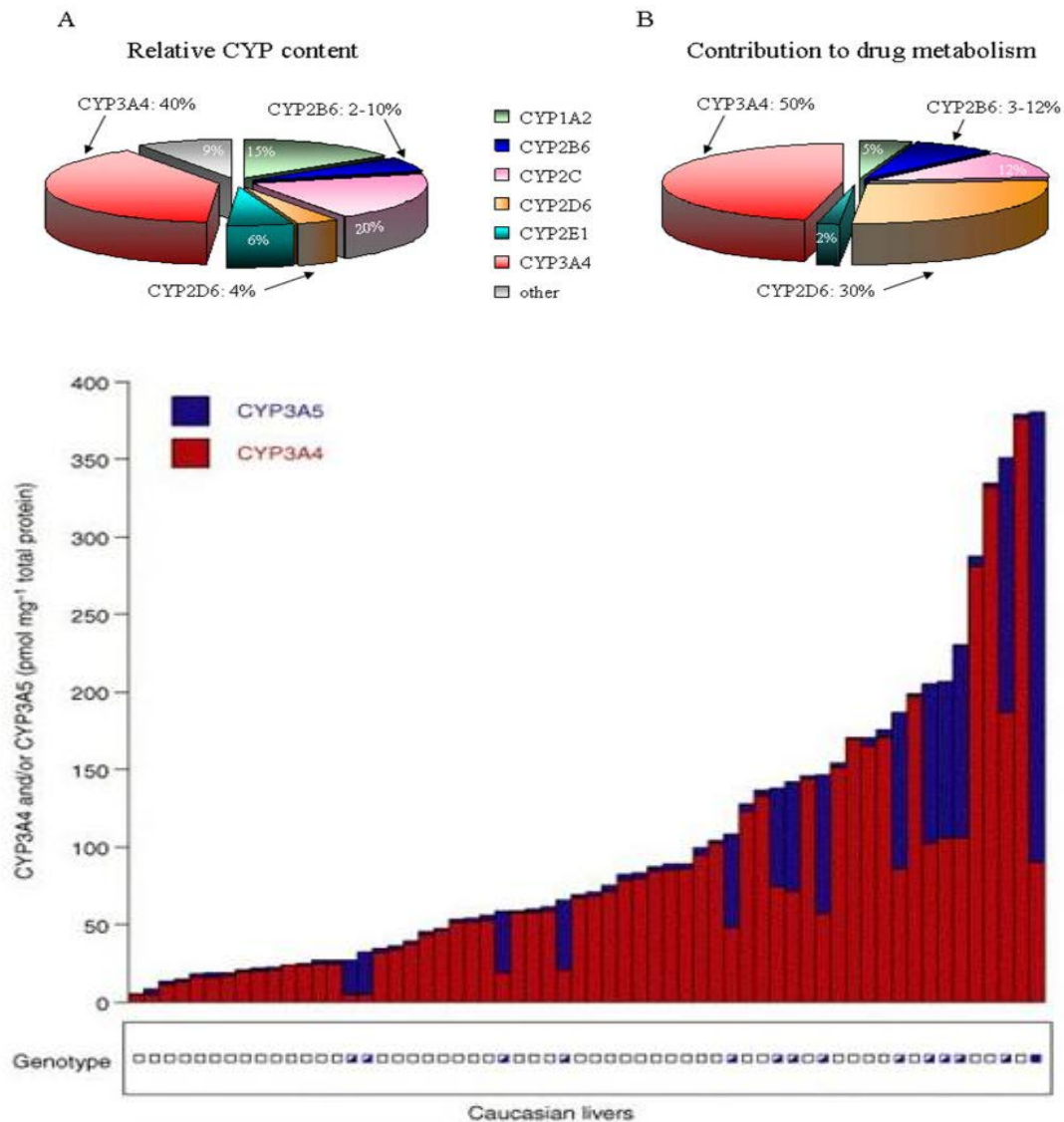


Figure 2.- En haut, abondance relative dans le foie (a) et contribution des principales isoformes du cytochrome P450 au métabolisme des médicaments (d'après Wang H et Tompkins LM. *Curr Drug Metab.* 2008;9:598-610). En bas, est représentée l'abondance de l'isoforme 3A4 et de son homologue 3A5 dans différents foies de sujets d'origine européenne (caucasiens) en Amérique du Nord. On voit que, même dans une population homogène le polymorphisme est majeur. Ainsi, la variabilité dans l'hydroxylation du midazolam est expliquée à 57 % par le contenu en CYP3A4 et 32 % est expliquée par le contenu en CYP3A5. Les 11% restants constituent une variabilité résiduelle non expliquée par le polymorphisme. D'après Lin et al. *Mol. Pharmacol.* 2002;62:162-72.

Les vitesses en PK

Si la pharmacocinétique est fondée sur les notions de clairance et volumes de distribution, sa base est celle de la cinétique chimique basée sur la notion de vitesses (vitesse de réaction pour la cinétique de Michaelis-Menten, vitesse d'élimination ou d'invasion pour la cinétique habituelle linéaire). Ce qui compte pour un anesthésiste, c'est avant tout de savoir si le malade va s'endormir ou se réveiller rapidement. C'est la notion de vitesse qui a conduit au concept de temps contextuel (14) (**Figure 3**). De la même manière, le temps entre injection et concentration maximale (T_{max}) est un paramètre important après administration extravasculaire. Par exemple, chez le petit enfant le T_{max} observé après anesthésie locale de glotte peut être inférieur à 5 minutes comparé à 20 minutes chez l'adulte. La raison en est une absorption rapide par les muqueuses. Également, le pic de concentration de la ropivacaine après injection caudale est d'autant plus long que l'enfant est plus jeune, atteignant 2 heures avant 6 mois (15). Ici, la raison en est une clairance faible due à une immaturité du cytochrome P450 1A2.

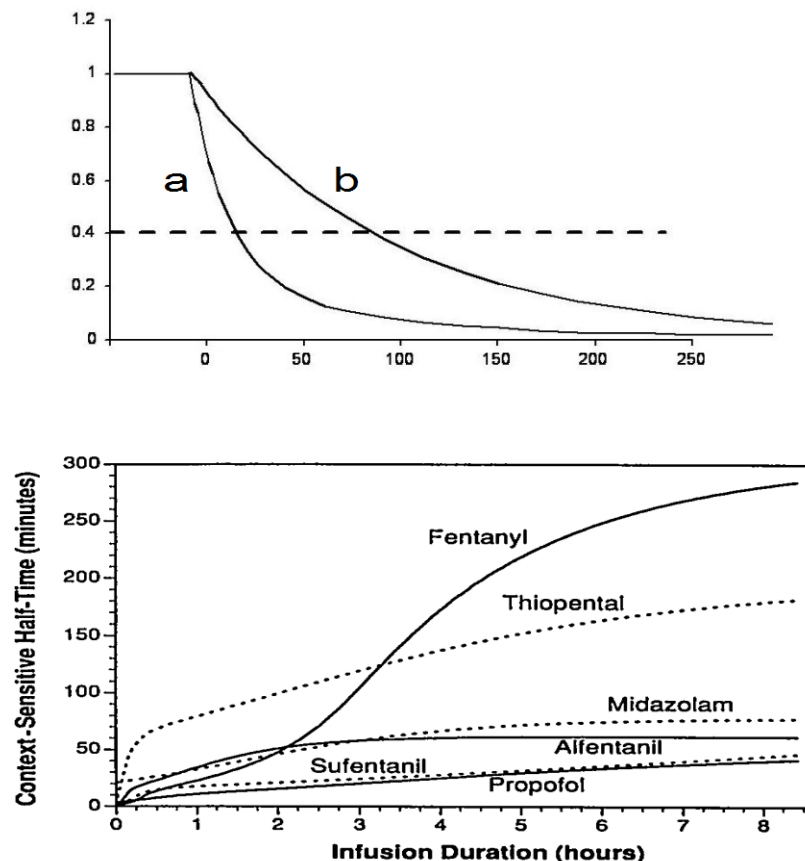


Figure 3. Temps contextuel. En haut, sont superposées deux courbes d'élimination d'un agent i.v. comme le propofol. La courbe a représente la décroissance observée après une administration en bolus à T_0 , la courbe b, la décroissance observée après une administration prolongée stoppée à T_0 . L'accumulation dans les compartiments profonds et leur relargage lent expliquent qu'il faille attendre qu'il faille attendre d'autant plus longtemps que l'administration a été

prolongée. La ligne pointillée représente une concentration hypothétique à partir de laquelle le patient se réveille.

La partie du bas représente le demi-temps contextuel de différents agents i.v. en fonction du temps d'administration. Le rémifentanyl n'est pas représenté car son demi-temps contextuel est constant. D'après Hughes MA et al. Anesthesiology 1992;76:334-41.

Les volumes ne sont que des facteurs de normalisation qui modulent le niveau de concentration atteint et donc qui servent au calcul de la dose (pas trop, pas trop peu). À cet égard, la dose initiale est un facteur très important comme on le verra avec la notion de dose de charge. À l'état stable, ce qui conditionne la concentration sanguine, c'est le rapport entre dose administrée et volume de distribution ($C_{ss}=Dose/V$). Par contre avant que cet état stable ne soit atteint, le volume de distribution nécessite d'être rempli. C'est pourquoi, une dose de charge est souvent nécessaire, en antibiothérapie par exemple (Figure 4). Il en est de même pour l'administration d'antalgiques intraveineux comme le paracétamol ou le néfopam : chez les patients qui n'ont pas reçu la molécule auparavant une dose initiale double (2 g de paracétamol ou 40 mg de néfopam peuvent être recommandés).

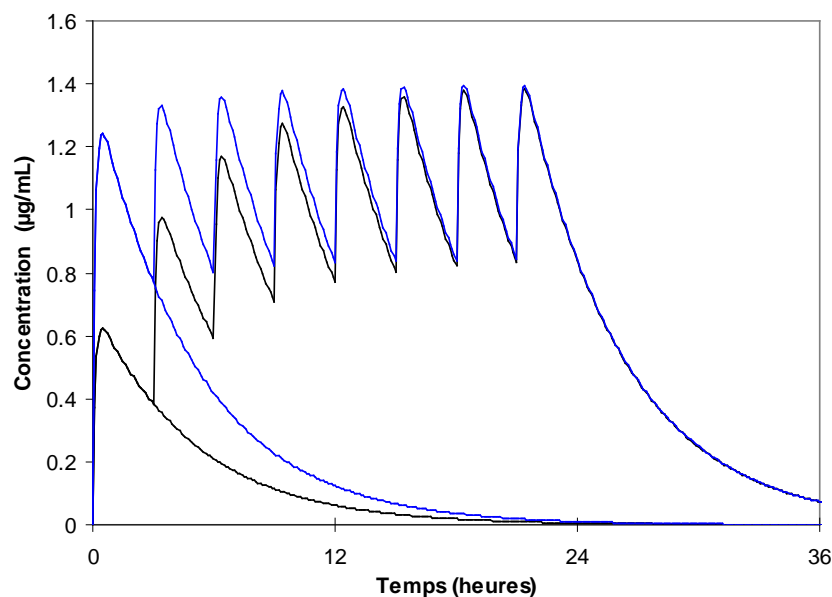


Figure 4. *Cinétique d'un antibiotique hypothétique x dont l'effet dépend de la concentration au pic. On voit bien que l'administration d'une dose identique à intervalles réguliers ne conduit à l'état stable qu'au bout d'environ 5 demi-vies. Par contre, l'administration d'une dose de charge double à la première injection permet d'atteindre rapidement les concentrations désirées.*

PHARMACODYNAMIE

Relation dose-effet, accès au récepteur, notion de boucle d'hystérésis, pharmacogénomique.

Relation dose-effet ou concentration-effet (1)

Une partie, le plus souvent infime, des molécules administrées vont atteindre leur cible pharmacologique. Au site d'action, la molécule se lie au(x) récepteur(s) pour provoquer un effet. La relation entre la concentration fixée au récepteur (concentration au site effet) et l'effet suit la loi d'action de masse en première approximation (**Figure 5**). Cette relation dose (ou concentration)-effet ne doit pas être confondue avec la relation dose-probabilité de survenue d'un événement. Cette dernière relation suit une loi logistique (elle-même sigmoïde). Il s'agit d'un événement en tout ou rien, comme le fait que le malade bouge à l'incision (MAC des halogénés), ou qu'une dose d'hypnotique fasse disparaître le réflexe cornéen, ou qu'une dose de morphine baisse le niveau de douleur en dessous de 3 (**Figure 6**). Cette relation entre la dose injectée et l'effet obtenu peut être décomposée en une partie pharmacocinétique (PK) et une partie pharmacodynamique (PD, relation concentration-effet). Le lien entre les deux est représenté par l'accès au récepteur depuis le courant sanguin. L'accès au site effet (compartiment virtuel comme tous les compartiments pharmacocinétiques) est souvent un facteur de délai entre le pic de concentration et le pic d'action pharmacologique. À la phase d'élimination, cet accès différé se surajoute au temps contextuel. Il faudra en tenir compte. Il se caractérise par une boucle d'hystérésis qui traduit le décalage entre concentration sanguine et concentration effet (16,17) (**Figures 1 et 7**). L'accès est d'autant plus lent que la molécule est moins liposoluble (elle traverse lentement la barrière hématoencéphalique). Ainsi, la morphine-6-glucuronide, métabolite actif de la morphine très hydrosoluble a un pic d'action plus de 4 heures après une injection intraveineuse unique, alors que la morphine a un pic d'action 20 minutes après l'injection (18). Combiné avec le fait que ce métabolite s'accumule en cas d'insuffisance rénale, ce pic tardif explique le côté retardé de la dépression respiratoire qui peut s'observer chez certains patients. Le paramètre qui caractérise simplement ce délai est $T_{1/2ke0}$, $ke0$ étant la constante de vitesse d'élimination depuis le compartiment effet. Le tableau 1 résume les demi-vies d'élimination du compartiment effet pour certains médicaments. Au niveau du récepteur, il existe aussi une grande variabilité interindividuelle le plus souvent liée à des facteurs génétiques (12).

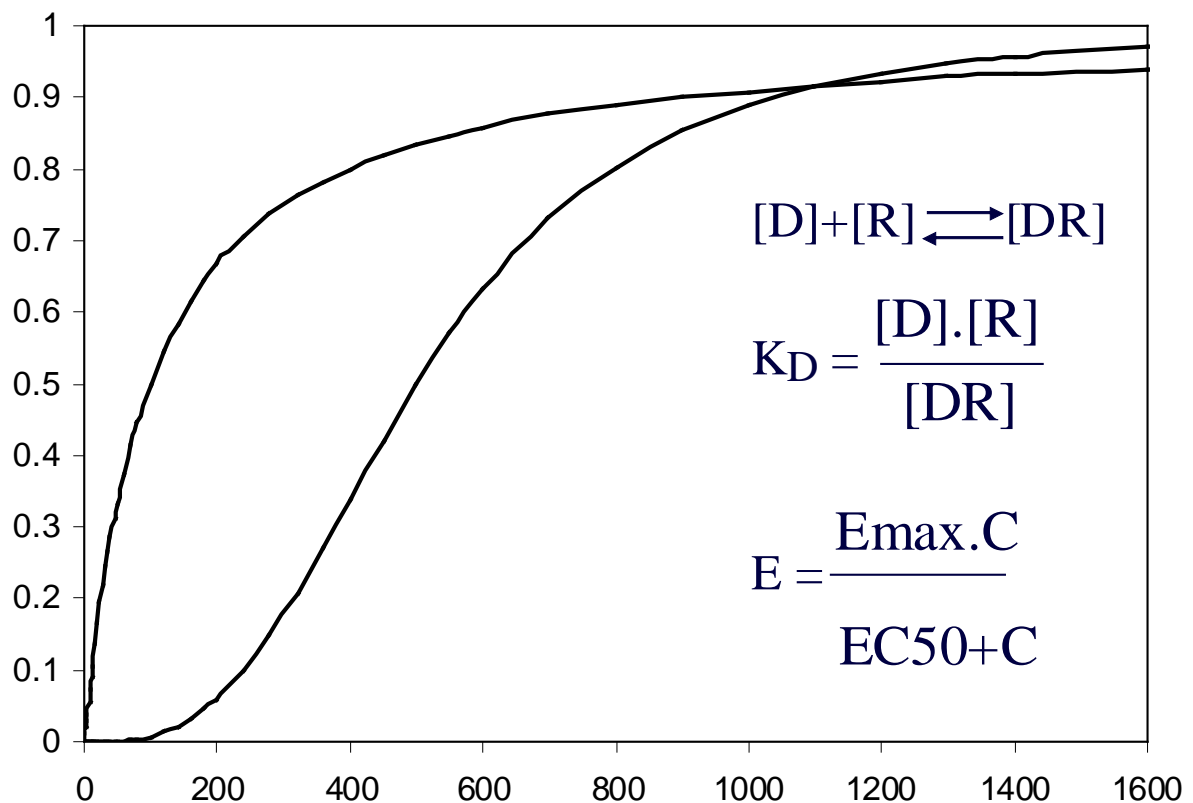


Figure 5. Courbe dose-effet (ou concentration-effet). On voit bien qu'en raison de la saturation des sites de liaison (il s'agit d'une liaison réversible), la relation n'est pas linéaire et que l'on atteint assez vite l'asymptote. Courbe de gauche: il n'existe qu'un site de liaison, la courbe est représentée par une hyperbole équilatère. La relation (à l'état de pseudo-équilibre est régie par la formule à droite qui donne l'équation de la courbe de Hill. [D] est la concentration en ligand (drug), [R] est la concentration en récepteur libre et [DR] est la concentration en récepteur occupé. K_D est la constante de dissociation de la réaction. Cette équation qui représente la liaison d'un ligand à son récepteur au niveau biochimique est la même au niveau macroscopique. Alors, C est la concentration en médicament, E est l'effet obtenu, E_{max} est l'effet maximum possible. $EC50$ est la concentration qui conduit à 50 % de l'effet. La courbe de droite a une forme sigmoïde. La raison en est un phénomène de coopérativité allostérique au niveau microscopique. L'exemple le plus connu est celui de la courbe de dissociation de l'hémoglobine. Trois sites de fixation de l'oxygène sont présents au niveau de la molécule et coopèrent: l'affinité de l'hémoglobine change en fonction du nombre de molécules d'oxygène déjà fixées. Il en est de même au niveau macroscopique et l'on doit prendre en compte un facteur de sigmoïdité dans la relation dose-effet.

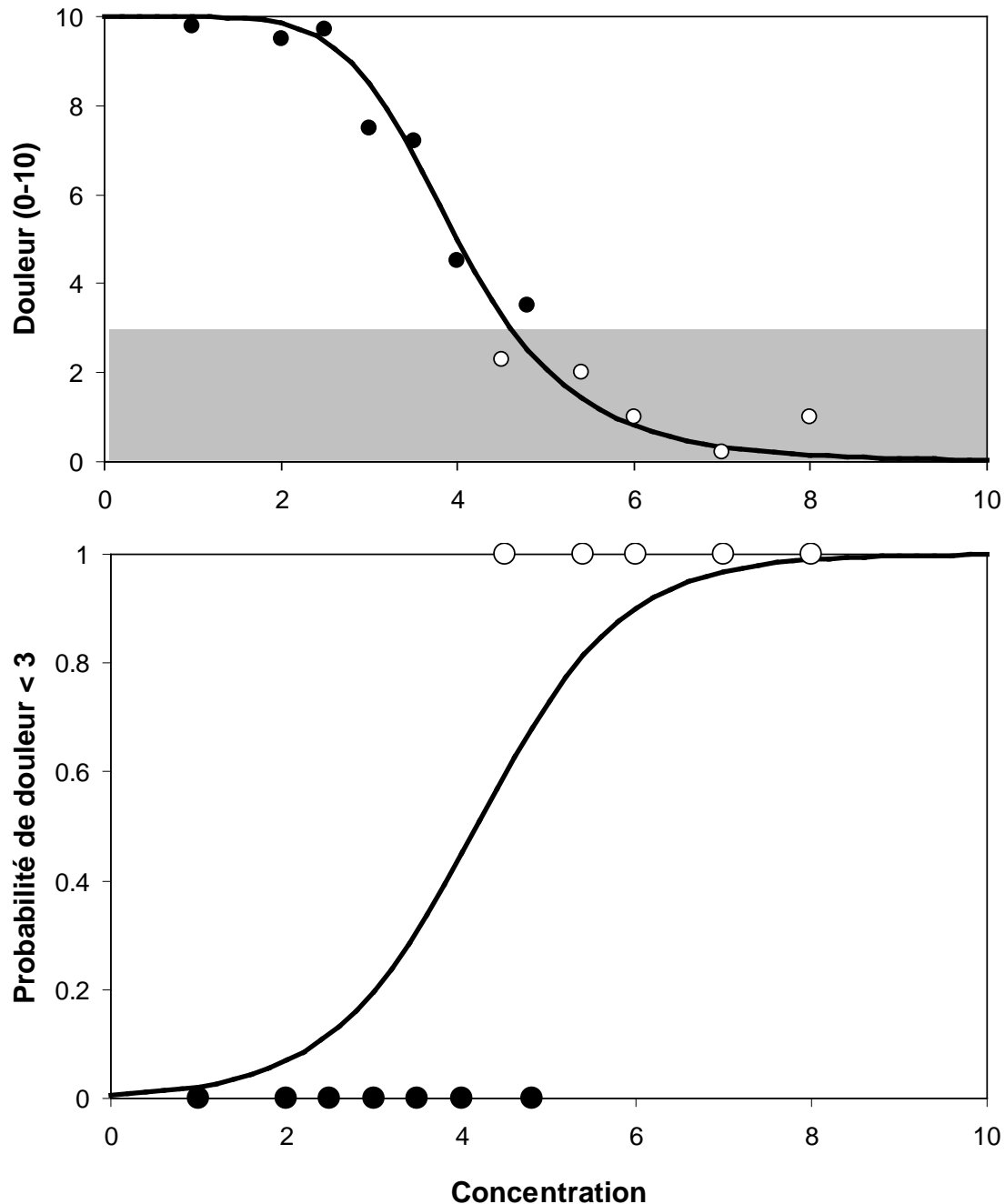


Figure 6. Il ne faut pas confondre courbe dose-effet et relation logistique traduisant la probabilité de survenue d'un événement (probabilité de la perte du réflexe ciliaire ou du réflexe cornéen après une certaine dose d'un hypnotique i.v. par exemple). En haut est représentée la relation entre dose d'un antalgique et intensité douloureuse mesurée sur une échelle de zéro à 10. On considère l'analgésie satisfaisante pour une valeur de 3 sur l'échelle. Dans ce cas la valeur correspondante est codée 1, dans le cas contraire, elle est codée 0. La courbe du bas montre la probabilité que l'analgésie soit satisfaisante (1) en fonction de la dose injectée pour un malade standard. C'est une courbe logistique dont l'aspect est proche de celui de la courbe de Hill, mais dont la signification est différente.

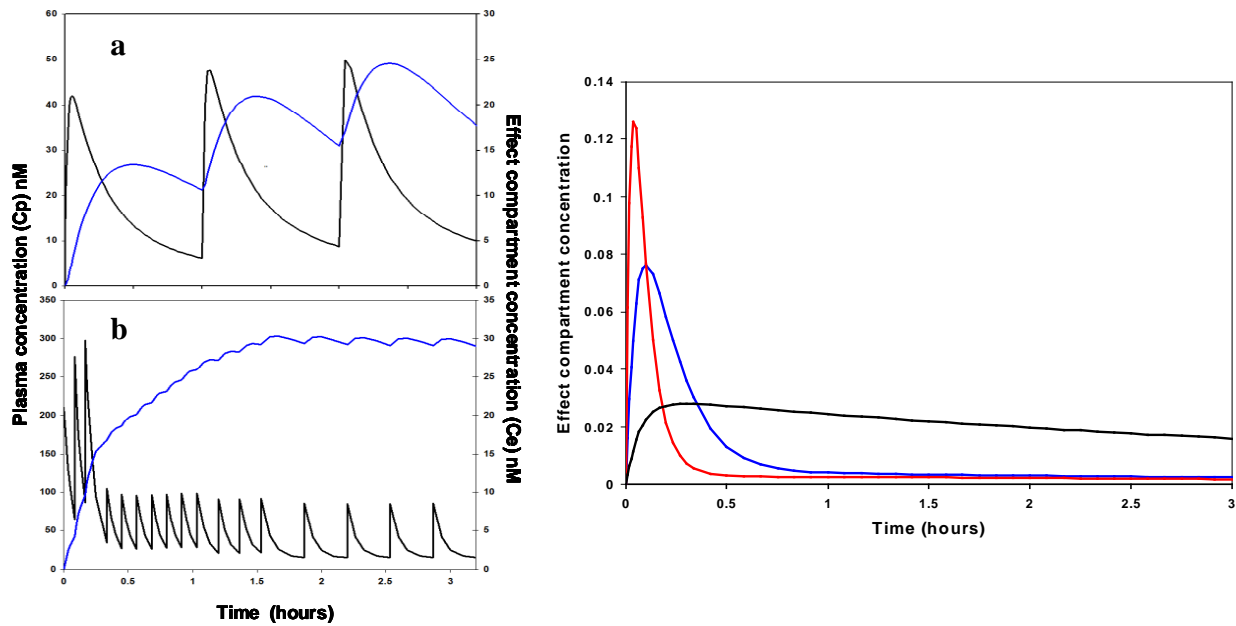


Figure 7. À gauche, concentration de morphine dans le compartiment plasmatique (C_p en noir) et dans le compartiment effet (C_e en bleu). Il s'agit de simulations obtenues d'après les valeurs obtenues par Mazoit et al. [18]. En haut (a), est simulée une injection intramusculaire de 10 mg de morphine toutes les 4 heures. On voit que le pic de concentration au site effet est très retardé (2 heures) en raison de la faible liposolubilité de la morphine. Par ailleurs, il faut plus de 3 injections pour obtenir l'état d'équilibre. En bas (b), un patient reçoit une titration i.v. de trois injections successives de 3 mg de morphine à 5 minutes d'intervalle suivie par la mise en place d'une pompe de PCA (bolus de 1 mg, max 10 minutes entre les injections). Bien que le patient n'ait pas appuyé tout de suite (ou que la mise en place ait été retardée) la concentration au site effet a continué de monter, malgré une chute rapide de la concentration plasmatique (voir la courbe d'hystérésis de la figure 1c). Au début, le patient s'injecte un bolus toutes les 10 minutes, puis au bout d'1h 30, toutes les 20 minutes. On voit bien que la concentration au site effet reste presque constante et qu'un plateau de concentration est maintenu malgré la diminution des doses. Ici, la titration, qui joue comme une dose de charge, permet d'obtenir à la vingtième minute, une concentration effet comparable à la concentration obtenue après 5 heures d'administration i.m. (ou sous-cutanée), et ceci sans le phénomène de pics et vallées bien visible en a.

A droite, sont représentées les concentrations au site effet (C_e) obtenues après injection i.v. de rémifentanil ou d'alfentanil (en bleu), de fentanyl ou de sufentanil (en vert) et de morphine (en rose). Le temps du pic de concentration est de 2, 6 et 20 minutes respectivement. Si l'on définit la durée relative de l'effet comme le temps pendant lequel C_e dépasse 80 % du maximum (Upton RN et al. Clin Pharmacokinetics 1997;33:225-44), celui-ci est de 2.5, 7.5, and 78 minutes respectivement, ce qui montre que selon le but recherché, le choix de la molécule est capital. Simulations have been performed with the data from Mazoit et al. [13] et Lötsch et al. [12] $t_{1/2ke0}=1.65$ h, $k_a=1$ h⁻¹ for morphine, and $t_{1/2ke0}=1$ min for alfentanil/remifentanil and 6 min for sufentanil/fentanyl, (d'après Aubrun et al. [17]).

Interactions médicamenteuses

L'anesthésie moderne est multimodale et équilibrée. Elle associe des hypnotiques, des antalgiques (au sens large incluant anesthésie locorégionale et opiacés) des adjuvants comme les bloqueurs neuromusculaires ou les agents antihyperalgésie ou antiémétiques. Tous ces agents concourent aux effets recherchés, mais leur interaction est de plus en plus difficile à maîtriser. Par exemple, des interactions entre antalgiques inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou le paracétamol et les sétrons ont été décrites, mais des études récentes mettent en doute ce concept (19,20). Plus important, il existe des interactions multiples entre agents de l'analgésie. Ces interactions sont positives (synergiques) pour les associations avec les AINS, neutres pour une grande majorité d'associations (additivité simple), défavorable pour certaines (infra-additivité). Seule une analyse isobologique permet de quantifier ces interactions. Une interaction seulement additive (les 2 médicaments associés ont le même potentiel pharmacologique que si l'on avait doublé la dose du médicament A ou du médicament B) ou même faiblement sou-additive peut être bénéfique, par exemple lorsque cela permet de diminuer les effets secondaires (21,22) (**Figure 8**). Par exemple, l'association au paracétamol est bien souvent seulement additive. Elle est cependant justifiée car il est impossible d'augmenter la posologie du paracétamol en raison de la toxicité de la molécule.

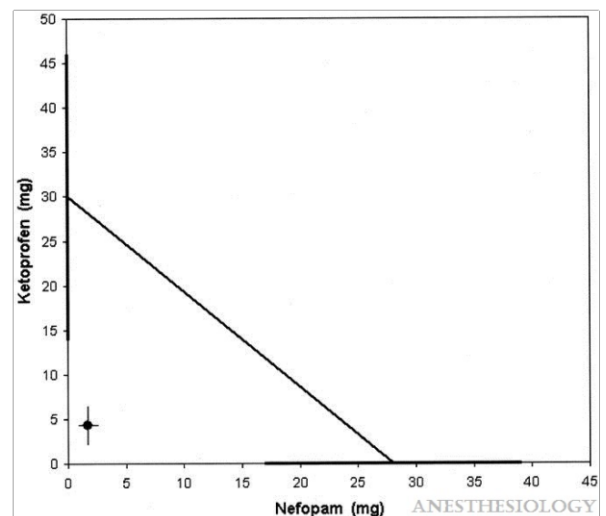
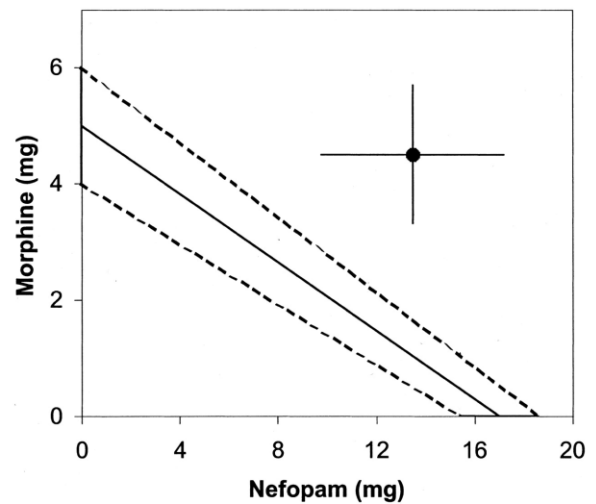
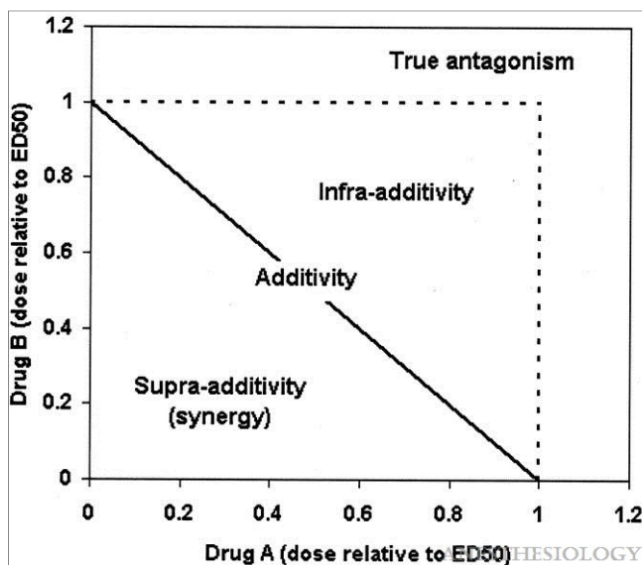


Figure 8. Représentation isobolographique de l'interaction entre deux médicaments. La figure de gauche explique comment interpréter un isobologramme. En abscisse et en ordonnée sont représentées les doses d'un médicament A et d'un médicament B. Ici, la dose est normalisée par rapport à l'ED50 de chacun des médicaments. Lorsque l'on donne la moitié de l'ED50 du médicament A et la moitié de l'ED50 du médicament B, la simple additivité conduit à un effet se situant au milieu de la ligne joignant les deux ED50. Toute autre combinaison additive se situera sur cette ligne. Bien souvent les associations médicamenteuses ne sont pas une simple addition, et peuvent conduire à une sous-additivité (faux antagonisme) ou à une supra additivité (synergie), ce que représentent les deux figures de droite. En haut, l'association néfopam et morphine est infra-additive. On n'obtient pas la simple additivité, mais l'effet d'épargne morphinique existe malgré tout. En bas, l'association néfopam et kétoprofène est synergique. On observe une potentialisation importante de l'effet des deux médicaments. D'après Delage et al et Beloeil et al.

La connaissance de notre patrimoine génétique permettra dans un avenir proche d'affiner la posologie des médicaments en incorporant des covariables dans les modèles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques que nous utilisons. Déjà à l'heure actuelle, les techniques de modélisation permettent de réduire la variabilité interindividuelle de façon très importante (23,24) (**Figure 9**). La pharmacocinétique de population permet d'appréhender les facteurs de variabilité, quelle que soit leur nature. Il est évident que les systèmes d'aide à la prescription vont révolutionner nos pratiques. Ils associeront la connaissance des facteurs de variabilité interindividuelle comme le patrimoine génétique de chacun, à l'utilisation des boucles de rétrocontrôle cybernétique qui sont en développement pour piloter l'administration des agents anesthésiques.

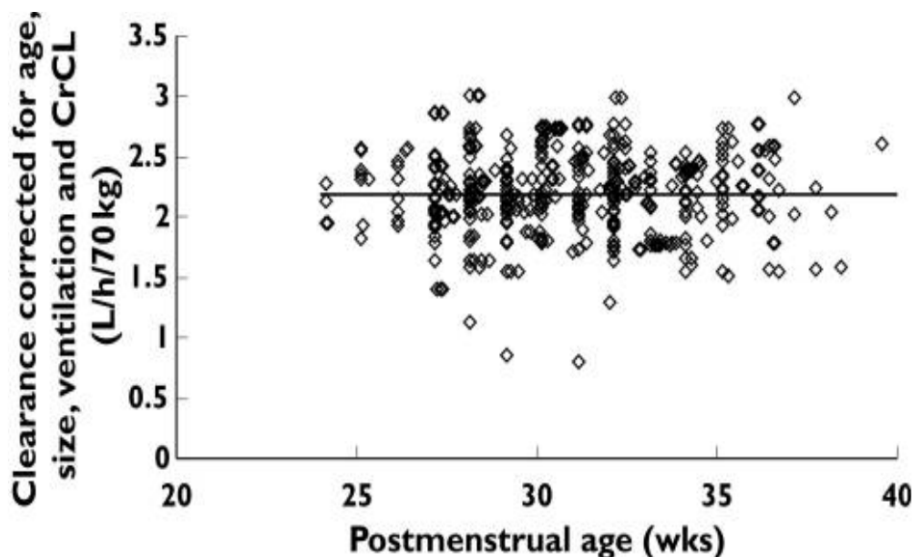


Figure 9. Cette figure illustre l'intérêt de la modélisation pharmacocinétique de population (NONMEM). Il s'agit de la valeur prédite de la clairance de la vancomycine chez le prématuré. Les sources de variabilité étaient: $Size (BW/70)^{0.75}$: 50 %, âge postmenstruel: 18 %, Clairance de la créatinine : 14 %. La variabilité résiduelle (celle qui est visible sur le graphe) est de 18 % seulement. Size est obtenu par allometric scaling, qui permet de comparer les animaux entre eux (de la souris à la baleine) et les âges entre eux (du grand prématuré au grand vieillard). D'après Anderson BJ et al. [24].

REFERENCES

1. Holford NH, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet.* 1981 Nov-;6:429-53.
2. Marciano T, Wershil BK. The ontogeny and developmental physiology of gastric acid secretion. *Curr Gastroenterol Rep.* 2007;9:479-81.
3. Sitbon P, Laffon M, Lesage V, Furet P, Autret E, Mercier C. Lidocaine plasma concentrations in pediatric patients after providing airway topical anesthesia from a calibrated device. *Anesth Analg.* 1996;82:1003-6.
4. Burm AG, Vermeulen NP, van Kleef JW, de Boer AG, Spierdijk J, Breimer DD. Pharmacokinetics of lignocaine and bupivacaine in surgical patients following epidural administration. Simultaneous investigation of absorption and disposition kinetics using stable isotopes. *Clin Pharmacokinet.* 1987;13:191-203.
5. Ambudkar SV, Kim IW, Sauna ZE. The power of the pump: mechanisms of action of P-glycoprotein (ABCB1). *Eur J Pharm Sci.* 2006;27:392-400.
6. Mazoit JX, Samii K. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:35-42.
7. Ghuman J, Zunszain PA, Petitpas I, Bhattacharya AA, Otagiri M, Curry S. Structural basis of the drug-binding specificity of human serum albumin. *J Mol Biol.* 2005 Oct 14;353:38-52.
8. Zhou S, Chan E, Duan W, Huang M, Chen YZ. Drug bioactivation, covalent binding to target proteins and toxicity relevance. *Drug Metab Rev.* 2005;37:41-213.
9. Lötsch J, Dubziak R, Freynhagen R, Marschner J, Geisslinger G. Fatal respiratory depression after multiple intravenous morphine injections. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 1051-60.
10. Allegaert K, van Schaik RH, Vermeersch S, Verbesselt R, Cossey V, Vanhole C, van Fessem M, de Hoon J, van den Anker JN. Postmenstrual age and CYP2D6 polymorphisms determine tramadol o-demethylation in critically ill neonates and infants. *Pediatr Res.* 2008;63:674-9.
11. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lötsch J, Roots I, Brockmöller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J.* 2007;7:257-65.
12. Palmer SN, Giesecke NM, Body SC, Shernan SK, Fox AA, Collard CD. Pharmacogenetics of anesthetic and analgesic agents. *Anesthesiology.* 2005;102:663-71.
13. Sim E, Lack N, Wang CJ, Long H, Westwood I, Fullam E, Kawamura A. Arylamine N-acetyltransferases: structural and functional implications of polymorphisms. *Toxicology.* 2008 30;254:170-83.

14. Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology*. 1992;76:334-41.
15. Karmakar MK, Aun CS, Wong EL, Wong AS, Chan SK, Yeung CK. Ropivacaine undergoes slower systemic absorption from the caudal epidural space in children than bupivacaine. *Anesth Analg*. 2002;94:259-65.
16. Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther*. 1979;25:358-71.
17. Aubrun F, Mazoit JX, Riou B. Postoperative intravenous morphine titration. *Br J Anaesth*. 2012;108:193-201.
18. Mazoit JX, Butscher K, Samii K. Morphine in postoperative patients: pharmacokinetics and pharmacodynamics of metabolites. *Anesth Analg*. 2007;105:70-8.
19. Minville V, Fourcade O, Mazoit JX, Girolami JP, Tack I. Ondansetron does not block paracetamol-induced analgesia in a mouse model of fracture pain. *Br J Anaesth*. 2011;106:112-8.
20. Rieurs NI, Stüber F, Lee EH, Musshoff F, Fimmers R, Barann M, Stamer UM. Antagonistic effects of ondansetron and tramadol? A randomized placebo and active drug controlled study. *J Pain*. 2010;11:1274-81.
21. Beloeil H, Delage N, Nègre I, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg*. 2004;98:395-400.
22. Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology*. 2005;102:1211-6.
23. Pillai GC, Mentré F, Steimer JL. Non-linear mixed effects modeling - from methodology and software development to driving implementation in drug development science. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2005;32:161-83.
24. Anderson BJ, Allegaert K, Van den Anker JN, Cossey V, Holford NH. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63:75-84. Epub 2006 Jul 21.

Tableau 1. Propriétés physicochimiques et pharmacocinétiques de la plupart des agents utilisés en anesthésie.

Drug	pKa	Coefficient de partage (Octanol/buffer)	Liaison protéique %	T1/2 (h)	CL (mL/kg/min)	Vc (L/kg)	Vss (L/kg)	T1/2ke0 (min)
Midazolam	6.1	475	96	3-8	1.3-4		1.1	3.2
Diazépam	3.3	580	98	40	0.4-0.6			1.6
Thiopental	7.4	209	80	12-15	3.1	0.28	2.1	1.2
Propofol	11	6900	99%	6-8	20	0.15	5	2.6 (LOC)-4.2(BIS ₅₀)
Etomidate	4.5	1000	75	3.5-4.6	10	0.3	2.5-4	1.55(BIS ₅₀)
Kétamine	7.5	750	60	S(+):	2.5-5.3	21-36	0.2-0.4	3.4
				R(-):	2.6	19	0.4	3.0-8.0
Fentanyl	8.4	860	70-85	6-8	10-20		4-5	5
Alfentanil	6.5	130	65-90	1-2	10-15		0.4-1	1.5
Sufentanil	8.0	1750	80-90	2-3	4-9		2-3	2-4
Rémifentanyl	7.1	18		0.1	90-46		0.45-0.24	<1
Morphine	8.0#	6	30-35	1.5-2	30-40		2-4	100
Tramadol	9.4	250	20	5.5	6.3		2.7-4.1	
Codéiné ¹	8.2	12		1.7	8.5			
Acétaminophen	15.1	9.5	3		2	3.8	0.5	0.9
Succinylcholine	-	7 10 ⁻⁵	20	1.01	37	9	40	12
Rocuronium	-	0.02	45	71	3.2	47	210	4.4
Atracurium	-	1 10 ⁻⁴	37					6.8
Cisatracurium	-	1.9 10 ⁻⁴	20	26	4.1	35	94	3.9-9.8
Néostigmine	12	32		110	9.2-10	80	1700-1860	
Sugammadex	9.9	2178		136	75-138	50	160-200	1.0-1.7

T1/2 = demi-vie d'élimination, CL = clairance, Vc = volume du compartiment central, Vss = volume de distribution à l'état stable, T1/2ke0 = demi-vie au site effet. LOC = perte de conscience. ; # La morphine est un amphotère qui possède plusieurs pKa. 1 La codéine est métabolisée en morphine qui est la molécule active.