



HAL
open science

ANESTHESIE GENERALE - MODELISATION PK/PD

Peggy Gandia

► **To cite this version:**

| Peggy Gandia. ANESTHESIE GENERALE - MODELISATION PK/PD. Master. France. 2022. <hal-03853444>

HAL Id: hal-03853444

<https://hal.science/hal-03853444v1>

Submitted on 15 Nov 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

ANESTHESIE GENERALE

Dans ce document, des informations générales sur les anesthésiques vous sont données pour vous acculturer à cette thématique. Ces informations ne sont pas systématiquement nécessaires dans la création d'un modèle de PK-PD. Un commentaire sera précisé en gras et en rouge si l'information est utile pour les aspects de modélisation.

Peggy GANDIA : gandia.p@chu-toulouse.fr

Table des matières

I.	Introduction.....	3
II.	Anesthésiques généraux	3
A.	Anesthésiques administrés par voie intraveineuse	3
B.	Cibles connues des anesthésiques ayant un effet hypnotique.....	4
III.	Monitoring de la profondeur de l'anesthésie	6
IV.	Relation PK/PD du Propofol	7
1.	Introduction	7
2.	Applications cliniques	8
3.	AIVOC - Propofol	8
4.	Exercice d'application.....	9
V.	Références bibliographiques.....	23

I. Introduction

L'anesthésie générale (i.e., état d'inconscience transitoire et réversible) a pour objectif d'assurer l'absence de souvenir de l'intervention chirurgicale et la perte de réactivité motrice et hémodynamique aux stimuli chirurgicaux. Pour ce faire, elle dispose de produits à marge thérapeutique étroite qu'il convient d'administrer aux doses minimales nécessaires pour diminuer les effets secondaires délétères et les délais de réveil. L'évaluation de la profondeur de l'anesthésie est impérative pour optimiser son adéquation à l'intensité des stimuli per-opératoires et prédire la survenue d'un réveil.

II. Anesthésiques généraux

A. Anesthésiques administrés par voie intraveineuse

Les agents utilisés pour produire et entretenir une anesthésie générale répondent à des objectifs distincts : (i) les hypnotiques assurent la perte de conscience et l'amnésie ; (ii) les morphiniques assurent une analgésie puissante ; (iii) les curares une myorelaxation. Si les deux premières catégories d'agents agissent au niveau cérébral et spinal, les curares ont une action exclusivement périphérique car ils ne traversent pas la barrière hématoencéphalique.

Les anesthésiques volatils halogénés possèdent une combinaison de propriétés hypnotiques et amnésiantes, analgésiques et myorelaxantes.

Les principaux agents anesthésiques sont brièvement présentés dans le tableau ci-dessous :

Molécule	Propriété	Indications
Propofol	Hypnotique	Sédation, induction et entretien de l'anesthésie
Etomidate	Hypnotique entraînant peu ou pas de modifications cardiovasculaires et une dépression respiratoire modérée	Induction de l'anesthésie
Thiopental	Hypnotique, anticonvulsivant	Induction de l'anesthésie
Kétamine	Anesthésie dissociative*, psychodysléptique, analgésique, amnésiant	Induction et entretien de l'anesthésie
Midazolam	Hypnotique, sédatif/anxiolytique, amnésie, anticonvulsivant, myorelaxant	Pré-médication, sédation, co-induction en association avec un autre hypnotique
Dexmédétomidine	Sédatif, hypnotique	Sédation
Atracurium	Curare non dépolarisant	Curarisation d'une durée d'au moins 20 min (prudence si myasthénie)
Cisatracurium	Curare non dépolarisant	Curarisation de durée intermédiaire à longue
Mivacurium	Curare non dépolarisant	Curarisation d'une durée de 15 à 20 min minimum
Vécuronium	Curare non dépolarisant	Curarisation d'une durée d'au moins 20 min

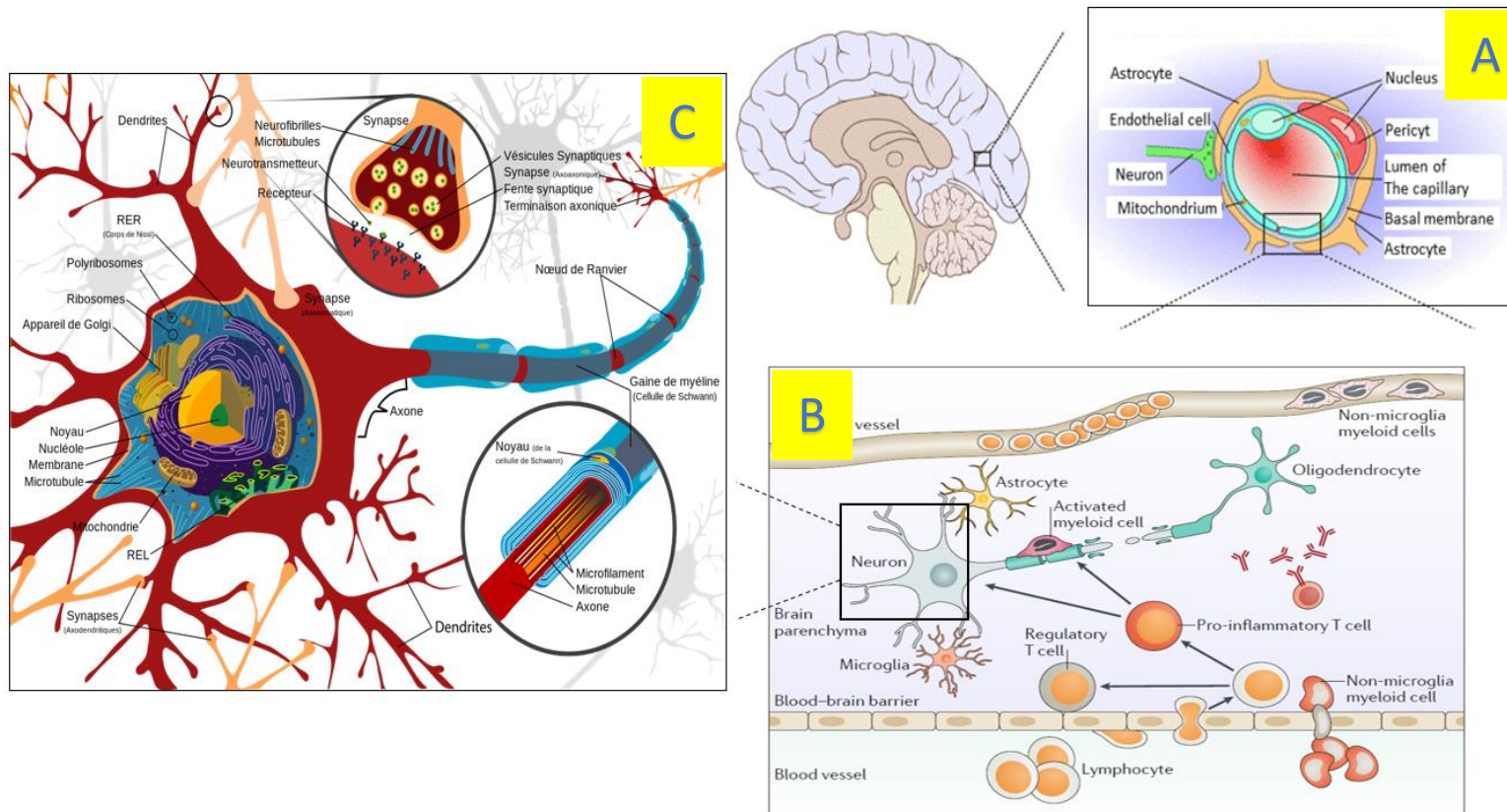
Rocuronium	Curare non dépolarisant	Curarisation d'une durée d'au moins 20 min
Succinylcholine	Curare dépolarisant	Intubation en séquence rapide
Sufentanil	Analgésique morphinique, sédation	Analgésie peropératoire
Fentanyl	Analgésique morphinique	Analgésie peropératoire
Rémifentanyl	Analgésique morphinique	Analgésie peropératoire rapidement réversible

Anesthésie dissociative : analgésie profonde et prolongée, perte de conscience, conservation des réflexes pharyngés et laryngés, discrète augmentation du tonus musculaire, et habituelle stimulation cardiovasculaire et respiratoire.*

B. Cibles connues des anesthésiques ayant un effet hypnotique

Les **anesthésiques hypnotiques** sont connus pour agir sur des récepteurs de la transmission glutamatergique et gabaergique situés au niveau du système central. Bien que la distribution des anesthésiques hypnotiques au sein même du SNC ne soit pas explicitée de façon claire dans les manuels ni même les publications, il est licite de penser que **ces substances de nature lipophile traversent la barrière hémato-encéphalique, se retrouvent dans le liquide interstitiel dans le lequel baignent les neurones et les cellules gliales sur lesquels se situent les cibles de ces anesthésiques**, c'est-à-dire les récepteurs au GABA et au glutamate, deux neuromédiateurs endogènes (**Figure 1**).

Figure 1 : Diffusion des anesthésiques hypnotiques jusqu'à leurs cibles : **(A, Complete neuron cell diagram, Wikimedia Commons, 2007)** arrivée de l'anesthésique dans le système nerveux central (SNC) par le biais des vaisseaux sanguins présents dans le SNC ; **(B, illustration de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, crédit Université de Mains, Université Paris-Est-Créteil - Nature)** passage de la barrière hémato-encéphalique et arrivés dans le liquide interstitiel dans lequel baignent les neurones, les astrocytes et les oligodendrocytes ; **(C, Patrick J. Lynch, Blood brain barrier, Wikipedia, 2009)** fixation sur les récepteurs présents au niveau des synapses (« zone de jonction entre deux cellules, dans laquelle est libérée un neuromédiateurs par la cellule en amont et qui se fixe sur des récepteurs présents sur la cellule en aval»)



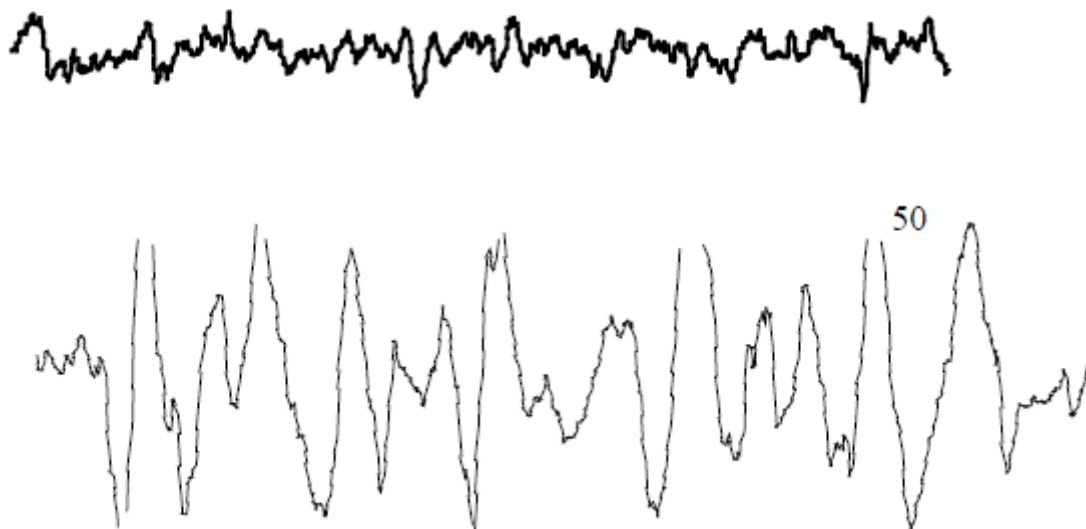
III. Monitoring de la profondeur de l'anesthésie

La surveillance clinique demeure la méthode la plus utilisée en pratique clinique (mouvements, clignement des paupières, pression artérielle systolique, fréquence cardiaque, vasoconstriction périphérique, dilatation pupillaire, larmoiement, sudation...), mais elle est imparfaite.

De nombreux monitorages paracliniques basés sur les modifications de l'électroencéphalogramme (EEG) ont été proposés. L'EEG est un mélange complexe d'oscillations de différentes fréquences (calculées à partir de la durée de l'onde et exprimées en hertz (Hz) : nombre d'oscillations par seconde). Historiquement, la première analyse du tracé EEG consistait à décrire les principales oscillations en termes d'amplitude, de forme et de durée. Le premier rythme décrit a été nommé alpha (α): il correspond au tracé de base d'un sujet éveillé yeux fermés et sa fréquence est comprise entre 8 et 13 Hz. Les autres rythmes delta (δ) (0-4 Hz), thêta (θ) (4-8 Hz) et bêta (β) (13-30 Hz) ont été définis ultérieurement.

D'une façon générale, l'anesthésie induit un ralentissement de l'électroencéphalogramme et une synchronisation de ses composantes, supposés parallèles à son approfondissement. Les ondes qui le composent se ralentissent et leur amplitude augmente. Pour certains agents, ce ralentissement est précédé d'une phase d'accélération (**Figure 2**, Isabelle Constant, *Le monitoring de la profondeur de l'anesthésie*, 2022).

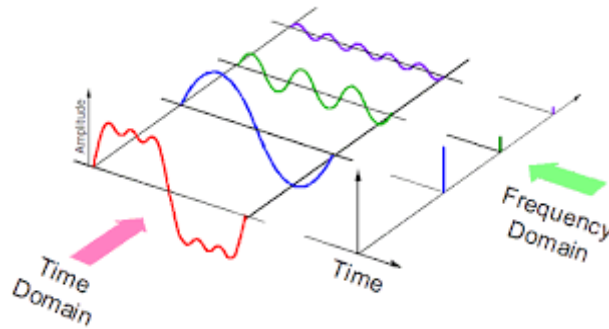
Figure 2 : Effets des hypnotiques sur l'EEG avec en haut un sujet éveillé et en bas un sujet sous anesthésie.



Cette tendance générale d'accélération-ralentissement des fréquences et de synchronisation progressive peut être représentée par des paramètres numériques utilisables pour faire de l'EEG un monitoring de l'anesthésie. Pour améliorer la sensibilité du signal EEG, le tracé est découpé en fenêtres d'observation courtes (2 à 20 secondes) qui subissent une analyse mathématique permettant d'en extraire des paramètres quantitatifs.

L'analyse bispectrale de l'EEG est à ce jour le monitoring le plus fiable [1–3]. Elle repose sur un procédé mathématique appelée Transformée Rapide de Fourier (FFT) qui permet de transformer une sinusoïde complexe en une somme de sinusoïdes simples de fréquences et de voltages définis (**Figure 3**, *Kinder Chen, Denoising Data with Fast Fourier Transform, Medium, 2020*). Le résultat de cette FFT est un spectre avec en abscisse une échelle de fréquences en Hz sur laquelle se répartit la puissance spectrale de chacune des oscillations constitutives (reflet du nombre et de l'amplitude de chaque oscillation).

Figure 3 : Transformation Rapide de Fourier



L'analyse bispectrale de l'EEG fournit un index unique, l'index bispectral ou BIS, nombre variant de zéro à cent. Une valeur proche de 100 signifie l'absence de corrélation de phase des composantes du signal et se rencontre chez le sujet éveillé. Un BIS bas témoigne d'un haut degré de corrélation de phase, supposé associé à un anesthésie profonde [4].

Le BIS est avant tout un monitoring de la composante hypnotique de l'anesthésie [4]. Il évalue le degré de sédation et de mémorisation[5–9]. Ses valeurs sont étroitement corrélées avec les scores de sédation et la réponse à la commande verbale [6]. **Une valeur de BIS inférieure à 60 a une bonne valeur prédictive de l'absence de conscience** [6, 7]. Seule la kétamine induit une augmentation paradoxale du BIS [10].

Bien que les valeurs de BIS restent à valider et que leur interprétation soit sujette aux associations médicamenteuses et à leurs interactions, l'utilisation du BIS en pratique courante améliore incontestablement le confort du patient et de l'anesthésiste.

IV. Relation PK/PD du Propofol

1. Introduction

Le Propofol est un anesthésique général intraveineux de structure phénolique, développé en 1975 par ICI Pharmaceuticals. Insoluble dans l'eau, il a d'abord été formulé dans le Crémophor© EL 5BASF) mais, compte tenu de la fréquence des réactions allergiques observées avec ce solvant, une nouvelle formulation en émulsion lipidique a rapidement été proposée (Diprivan©) avant l'apparition sur le marché de son générique (propofol Lipuro®).

Le Propofol active directement les récepteurs GABA-A [11]. Le Propofol déprime également les voies excitatrices, dans les mêmes proportions que la Kétamine [12].

2. Applications cliniques

Le Propofol peut être utilisé pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale à tous les âges de la vie à partir d'un mois.

La dose d'induction recommandée est de 1,5 à 2,5 mg/kg chez l'adulte jeune. Elle doit être réduite et adaptée aux effets cliniques chez les sujets âgés [13].

Associé à un morphinique, le Propofol peut être utilisé pour la mise en place d'un masque laryngé ou l'intubation sans curare, qui nécessitent une anesthésie profonde avec une dépression des réflexes pharyngolaryngés [14, 15]. L'utilisation conjointe d'une dose modérée de Midazolam permet de réduire la posologie de Propofol de 30 à 50% [16].

L'entretien de l'anesthésie est obtenu par une perfusion continue de 4 à 10 mg/kg/h (pour les enfants de plus de 3 ans, des vitesses de 9 à 15 mg/kg/h peuvent être nécessaires).

En outre, la rapidité et la qualité du réveil sont des arguments en faveur de sa large utilisation.

A ce jour, les anesthésistes bénéficient d'un système automatisé qui permet d'optimiser l'anesthésie du patient. Ce système est dénommé AIVOC pour « Anesthésie IntraVeineuse à Objectif de Concentration ». Le principe est décrit ci-dessous avec le Propofol comme exemple d'application.

3. AIVOC - Propofol

L'AIVOC est un mode d'administration des agents anesthésiques intraveineux où l'anesthésiste choisit directement la concentration cible qu'il veut obtenir dans le sang et/ou au site d'action (i.e., le système nerveux central) du patient.

Les concentrations efficaces de Propofol dans de nombreuses situations cliniques sont maintenant bien connues. La perte de connaissance nécessite des concentrations entre 4 et 6 µg/mL selon que le patient est prémédiqué ou pas [17]. Pendant l'entretien de l'anesthésie, les concentrations requises dépendent de l'intensité de la stimulation chirurgicale et des agents associés (morphiniques surtout). Elles sont le plus souvent entre 2 et 8 µg/mL. En général, à la fin d'une perfusion de Propofol, les patients ouvrent les yeux pour une concentration entre 0,8 et 1,5 µg/mL, selon les concentrations résiduelles des agents co-administrés et l'état physiologique du patient. C'est la raison pour laquelle, en l'absence de monitoring de la profondeur du sommeil, il n'est pas recommandé de cibler moins de 2 µg/mL de Propofol, au risque d'augmenter la probabilité de mémorisation per-opératoire.

Les doses nécessaires pour atteindre et maintenir cette concentration cible sans la dépasser sont calculées et administrées par un dispositif médical spécifique qui associe un mode de calcul du BIS index, un modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique publié et un pousse-seringue électrique. En pratique, l'anesthésiste renseigne :

- **les cibles (BIS) à atteindre au cours de l'intervention chirurgicale**

- les covariables retenues dans le modèle de PK POP de sorte à définir (1) la population d'appartenance du patient qui est sur la table d'opération et qui va subir une anesthésie et (2) donc le profil médian attendu pour ce même patient en fonction du schéma posologique appliqué

A partir de ces informations, le dispositif AIVOC détermine la dose à perfuser tout au long de l'intervention chirurgicale de sorte à obtenir une concentration plasmatique mais surtout cérébrale (i.e., site d'action) permettant d'atteindre les valeurs BIS ciblées.

En raison de l'absence de dosage réalisé en temps réel, ce dispositif ne permet pas d'estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels du patient. De fait, ce dispositif ne modifie pas le schéma posologique établi avant l'initiation de l'anesthésie. C'est l'anesthésiste qui, de façon manuelle, modifie le débit de perfusion du Propofol si l'état clinique du patient n'est pas en parfaite adéquation avec l'état d'hypnose attendu. L'anesthésiste se base sur les variations de pression artérielle et de fréquence cardiaque, ainsi que sur la dilatation des pupilles. Ainsi, lors de l'intervention chirurgicale, l'anesthésiste s'appuie sur un système automatisé toutefois modulable manuellement à tout instant.

L'utilisation du Propofol en AIVOC n'est aujourd'hui autorisée en pratique clinique que chez l'adulte. En effet, le modèle PK POP utilisé n'est pas adapté à une population pédiatrique.

4. Exercice d'application

Question 1

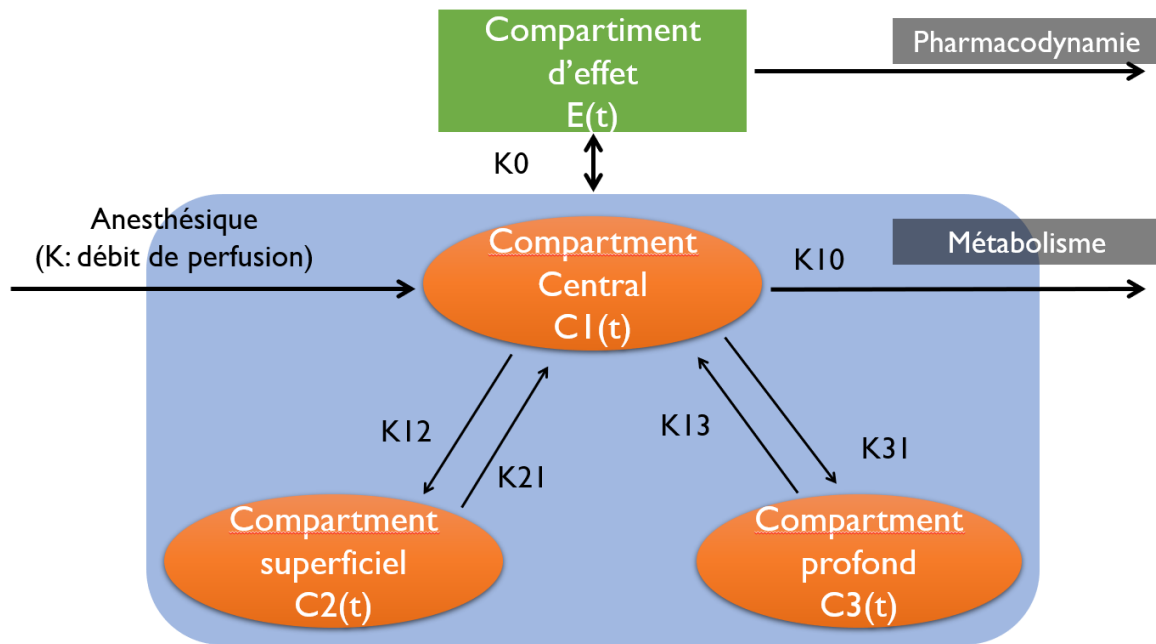
Au vu du mécanisme d'action du Propofol et sachant que le modèle pharmacocinétique (i.e., modèle de structure) usuellement utilisé est un modèle mamillaire tricompartimental, représenter graphiquement un modèle PK/PD permettant de décrire la relation entre l'évolution des concentrations plasmatiques du Propofol en fonction du temps $C(t)$ et son effet anesthésiant/hypnotique au même instant $E(t)$.

Réponse 1

Dans la mesure où l'effet anesthésiant du Propofol est (1) immédiat (de l'ordre de quelques secondes) après perfusion du produit et (2) directement contrôlé par la dose administrée autrement dit par les concentrations sanguines/plasmatiques obtenues après administration de cette dose, cela signifie que le compartiment où a lieu l'effet pharmacodynamique du Propofol est (1) en équilibre immédiat (ou quasi-immédiat) avec le compartiment sanguin dans lequel est injecté le Propofol et (2) que la concentration dans le compartiment d'effet est directement conditionnée par les concentrations sanguines/plasmatiques. Par conséquent, il s'agit d'un modèle à effet direct que l'on peut représenter selon la figure ci-dessous :

Figure 4 : Représentation schématique du modèle pharmacocinétique-pharmacodynamique du Propofol. Le modèle de structure pour la partie PK comporte trois compartiments : (i) le compartiment central en équilibre quasi-immédiat avec le compartiment d'effet (i.e., compartiment où a lieu l'effet pharmacodynamique) et deux compartiments périphériques, (ii)

un compartiment périphérique dit « superficiel » en raison d'une distribution rapide du Propofol du compartiment central vers ce compartiment et vice-versa, et (iii) un compartiment dit « profond » en raison d'une distribution lente du Propofol du compartiment central vers ce compartiment et vice-versa. Le Propofol est éliminé par métabolisme hépatique selon une constante de vitesse d'élimination k_{10} . Lorsque le Propofol atteint le compartiment d'effet selon une constante de vitesse k_{e0} , il se fixe sur ses récepteurs (cibles) présents sur les neurones avec une cascade intracellulaire conduisant à un état d'hypnose quantifié par la valeur du BIS. En raison du fait que l'effet pharmacodynamique est directement conditionné par la concentration présente dans le compartiment central, on parle de modèle pharmacodynamique à effet direct.



Question 2

Ecrire sous forme d'équation différentielles l'évolution des quantités de Propofol au cours du temps pour un modèle mammaire tricompartimental avec une perfusion continue. Expliciter chaque terme.

Réponse 2

$$\begin{aligned} \frac{dX_1(t)}{dt} &= R - k_{10} \times X_1(t) - k_{12} \times X_1(t) - k_{13} \times X_1(t) + k_{21} \times X_2(t) + k_{31} \times X_3(t) \\ \frac{dX_2(t)}{dt} &= k_{12} \times X_1(t) - k_{21} \times X_2(t) \\ \frac{dX_3(t)}{dt} &= k_{13} \times X_1(t) - k_{31} \times X_3(t) \\ \frac{dX_4(t)}{dt} &= k_{e0} \times \left(\frac{X_1(t)}{V_1} - X_4(t) \right) \end{aligned}$$

Avec,

$X_1(t)$: quantité de Propofol dans le compartiment central à l'instant t
 $X_2(t)$: quantité de Propofol dans le compartiment dit superficiel à l'instant t
 $X_3(t)$: quantité de Propofol dans le compartiment dit profond à l'instant t
 $X_4(t)$: quantité de Propofol dans le compartiment d'effet (i.e., compartiment où se situent les récepteurs cibles du Propofol) à l'instant t
 R : débit de perfusion du Propofol
 k_{10} : constante de vitesse d'élimination du Propofol
 k_{12} : constante de vitesse de diffusion du Propofol du compartiment central vers le compartiment périphérique dit superficiel
 k_{13} : constante de vitesse de diffusion du Propofol du compartiment central vers le compartiment périphérique dit profond
 k_{21} : constante de vitesse de diffusion du Propofol du compartiment périphérique dit superficiel vers le compartiment central
 k_{31} : constante de vitesse de diffusion du Propofol du compartiment périphérique dit profond vers le compartiment central
 k_{e0} : constante de vitesse de diffusion du Propofol du compartiment central vers le compartiment d'effet

Remarque : Le compartiment d'effet est un compartiment connecté au compartiment sanguin mais n'a aucun impact sur la cinétique du médicament car l'effet mesuré ne contrôle pas la cinétique du médicament (sauf cas exceptionnels qui ne seront pas abordés dans ce module). C'est la raison pour laquelle la constante de vitesse de transfert k_{e0} n'est pas retrouvée dans les équations différentielles du modèle pharmacocinétique.

Question 3

En raison du fait que l'effet est immédiat et est directement fonction de la concentration dans le compartiment d'effet, comment peut-on écrire la relation entre effet et concentration en médicament.

Réponse 3

L'effet pharmacodynamique peut être décrit par un modèle :

$$- E(t) = a \cdot C_4(t) + b$$

Avec,

$E(t)$: effet pharmacodynamique (anesthésie) à l'instant t

$C_4(t)$: concentration de Propofol dans le compartiment d'effet à l'instant t

a : facteur de proportionnel

b : effet observé (patient éveillé = absence d'anesthésie) lorsque la quantité de Propofol est nulle dans le compartiment d'effet, i.e., $E = E_0$.

Ainsi, plus la concentration augmente, plus l'effet pharmacodynamique est important. Or dans ce modèle, l'effet maximal est infini ; ce qui n'est pas possible d'un point de vue physiologique. Même si la concentration de Propofol augmente dans le compartiment d'effet, l'effet (i.e., anesthésie) atteindra un maximum au-delà duquel il ne sera pas possible d'aller (i.e., anesthésie suffisamment profonde pour induire la mort du patient).

Par conséquent, ce modèle n'est pas adapté pour décrire la relation entre la concentration présente dans le compartiment d'effet et l'effet mesurée (anesthésie).

$$- \quad E(t) = E_0 + \frac{(E_{max} - E_0) \times C_4(t)}{EC_{50} + C_4(t)}$$

Avec,

$E(t)$: effet mesuré à l'instant t

E_{max} : effet maximal observé

E_0 : effet quand $C_4(t) = 0$

$C_4(t)$: concentration déterminée dans le compartiment d'effet à l'instant t

EC_{50} : concentration déterminée dans le compartiment d'effet qui conduit à 50% de l'effet maximal

Dans ce modèle sigmoïdal, deux cas de figure « extrêmes » permettent de simplifier l'écriture du modèle :

- la concentration en médicament est très faible, c'est-à-dire négligeable par rapport à EC_{50} alors la relation peut s'écrire $E(t) = E_0 + \frac{(E_{max} - E_0) \times C_4(t)}{EC_{50}} \approx a \cdot C_4(t) + E_0$. On retrouve alors l'expression du premier modèle.
- la concentration en médicament est très élevée, c'est-à-dire que EC_{50} est négligeable par rapport à $C_4(t)$ alors la relation peut s'écrire $E(t) \approx E_{max}$. L'effet est maximal n'augmentera pas même si la concentration en médicament dans le compartiment d'effet continue de croître.

C'est ce modèle qui est le plus adapté pour décrire la relation entre anesthésie et concentration en Propofol.

Question 4

Dans le cadre de cet exercice, le modèle PD permettant de décrire l'effet anesthésiant/hypnotique du Propofol est un modèle sigmoïdal. Ecrire ce modèle PD en explicitant tous les termes.

Réponse 4

Le modèle sigmoïdal permettant de décrire l'effet anesthésiant/hypnotique du Propofol peut s'écrire de la façon suivante :

$$E(t) = \frac{E_{max} * C_e^Y(t)}{EC_{50,e}^Y + C_e^Y(t)}$$

Avec,

$E(t)$: effet mesuré à l'instant t

E_{max} : effet maximal observé

$C_e(t)$: concentration déterminée dans le compartiment d'effet à l'instant t

$EC_{50,e}$: concentration déterminée dans le compartiment d'effet qui conduit à 50% de l'effet maximal

γ : coefficient de Hill

Question 5

En raison du fait que l'effet du Propofol conduit à une diminution de la valeur du BIS, comment écrivez-vous le modèle PD?

Réponse 5

Le BIS peut être décrit par le modèle suivant :

$$BIS(t) = BIS_{max} + (BIS_{min} - BIS_{max}) * \frac{C_e^\gamma(t)}{EC_{50,e}^\gamma + C_e^\gamma(t)}$$

Avec,

$BIS(t)$: reflète l'état d'éveil du patient à l'instant t

BIS_{max} : état d'éveil en l'absence de toute administration de Propofol

BIS_{min} : effet anesthésiant maximal que l'on peut observer en cas d'administration du Propofol

$C_e(t)$: concentration en Propofol déterminée dans le compartiment d'effet à l'instant t

$EC_{50,e}$: concentration en Propofol déterminée dans le compartiment d'effet, qui conduit à 50% de l'effet maximale induit en cas d'administration de Propofol

γ : coefficient de Hill

Question 6

Dans cet exercice, les informations communiquées sont les suivantes :

Dose administrée :

- ✓ temps ≤ 3 min alors le débit d'entrée R est de 33,3 mg/min
- ✓ temps >3 min & temps ≤ 120 min, alors le débit d'entrée R est 7 mg/min
- ✓ temps >120 min & temps ≤ 180 min alors le débit d'entrée R est égal à 0.

Les paramètres de population pour le modèle pharmacocinétique sont :

	Paramètre médian	Variabilité inter-individuelle (CV)
Clairance d'élimination (CL1) L/min	1.84	0.186
Clairance de distribution (CL2) L/min	0.366	0.456
Clairance de distribution (CL3) L/min	1.99	0.423
Volume central (V1) L	10.7	0.195
Volume périphérique superficiel (V2) L	12.0	1.200
Volume périphérique profond (V3) L	388	0.593
Ke0 min ⁻¹	0.178	0.542

Quel commentaire pouvez-vous faire sur la variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques ?

A quoi sert ke0 ?

Quelle est la valeur attribuée au volume occupé par le compartiment d'effet ?

Les paramètres de population pour le modèle pharmacodynamique sont :

	Paramètre médian
BISmax en l'absence de Propofol (pas d'unité)	97.6
BIS-min sous Propofol (pas d'unité)	55
Coefficient de Hill pour le Propofol (pas d'unité)	1.86
EC _{e,50} pour le Propofol (mg/L)	2.1

Pensez-vous que la variabilité inter-individuelle de l'effet pharmacodynamique soit du même ordre de grandeur que celle des paramètres pharmacocinétiques ?

Représenter graphiquement le profil des concentrations en fonction du temps après avoir simulé 100 profils sur une durée de 180 minutes, ainsi que les effets attendus pour cette même population (5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles).

Réponse 6

#Partie PK

nombredesimu=1000

times <- seq(0, 180, by = 1)

set.seed(1234)

psi=matrix(nrow=nombredesimu,ncol=7)

```

psi[,1]=1.84*exp(rnorm(nombredesimu,0,0.186))#Cl1 L/min
psi[,2]=0.366*exp(rnorm(nombredesimu,0,0.456))#Cl2 L/min
psi[,3]=1.99*exp(rnorm(nombredesimu,0,0.423))#cl3 L/min
psi[,4]=10.7*exp(rnorm(nombredesimu,0,0.195))#V1 L
psi[,5]=12.0*exp(rnorm(nombredesimu,0,0.944))# V2 L SD car CV=0.12
psi[,6]=388*exp(rnorm(nombredesimu,0,0.548))#V3 L SD car CV=0.548
psi[,7]=0.178*exp(rnorm(nombredesimu,0,0.507))#ke0 min-1 SD car CV=0.5074

```

```

ANEST_PROPO=function(t,X,P)

```

```

{
  if ((t>=0) & (t<3))

  {
    R=33.3#mg/min
  }

  if ((t>=3) & (t<=120))

  {
    R=7#mg/min
  }

  if (t>120)
  {
    R=0#mg/min
  }

  #P=c(k10,K12,K13,K21,K31,Ke0,V1)
  dX=rep(0,4)
  dX[1]=R-P[1]*X[1]-P[2]*X[1]-P[3]*X[1]+P[4]*X[2]+P[5]*X[3]
  dX[2]=P[2]*X[1]-P[4]*X[2]
  dX[3]=P[3]*X[1]-P[5]*X[3]
  dX[4]=P[6]*X[1]/P[7]-P[6]*X[4]#quantité dans le cpt d'effet

  return(list(dX))
}

```

```

P=matrix(nrow=nombredesimu, ncol=7)

```

```

P[,1]=psi[,1]/psi[,4]#k10
P[,2]=psi[,2]/psi[,4]#k12
P[,3]=psi[,2]/psi[,5]#k21
P[,4]=psi[,3]/psi[,4]#k13
P[,5]=psi[,3]/psi[,6]#k31
P[,6]=psi[,7]#ke0
P[,7]=psi[,4]

```

```

C1=matrix(nrow=nombredesimu,ncol=length(times))

```

```

C2=matrix(nrow=nombredesimu,ncol=length(times))

```

```

for (i in 1:nombredesimu)
{
  X0 <- c(0,0,0,0)

  out <- ode(func=ANEST_PROPO, y=X0, times=times, parms=P[i,])

  C1[i,]=out[,2]/psi[i,4]
  C2[i,]=out[,5]# on fixe arbitrairement le volume virtuel a 1 L
  cat("i=",i,"\\n")# on affiche l'iteration et on lui fait aller sur la ligne en-dessous
}

VPC_C2=matrix(nrow=3,ncol=length(times))
for (i in 1:length(times))
{
  VPC_C2[1,i]=quantile(C2[,i],probs=0.05)
  VPC_C2[2,i]=quantile(C2[,i],probs=0.5)
  VPC_C2[3,i]=quantile(C2[,i],probs=0.95)
}
plot(times,VPC_C2[3,],type="l",col="black", ylab = "Propofol -compartiment d'effet")
lines(times,VPC_C2[2,],type="l",col="red")
lines(times,VPC_C2[1,],type="l",col="blue")

VPC_C1=matrix(nrow=3,ncol=length(times))
for (i in 1:length(times))
{
  VPC_C1[1,i]=quantile(C1[,i],probs=0.05)
  VPC_C1[2,i]=quantile(C1[,i],probs=0.5)
  VPC_C1[3,i]=quantile(C1[,i],probs=0.95)
}
plot(times,VPC_C1[3,],type="l",col="black", ylab = "Propofol -sang")
lines(times,VPC_C1[2,],type="l",col="red")
lines(times,VPC_C1[1,],type="l",col="blue")

#Partie PD

BIS_MAX=97.6
BIS_MIN=55
H=1.86
EC50=2.1#mg/L

BIS=function(E_MAX,E_MIN,EC50,H,C)
{
  a=E_MAX+(E_MIN-E_MAX)*C^H/(EC50^H+C^H)

```

```

return(a)
}

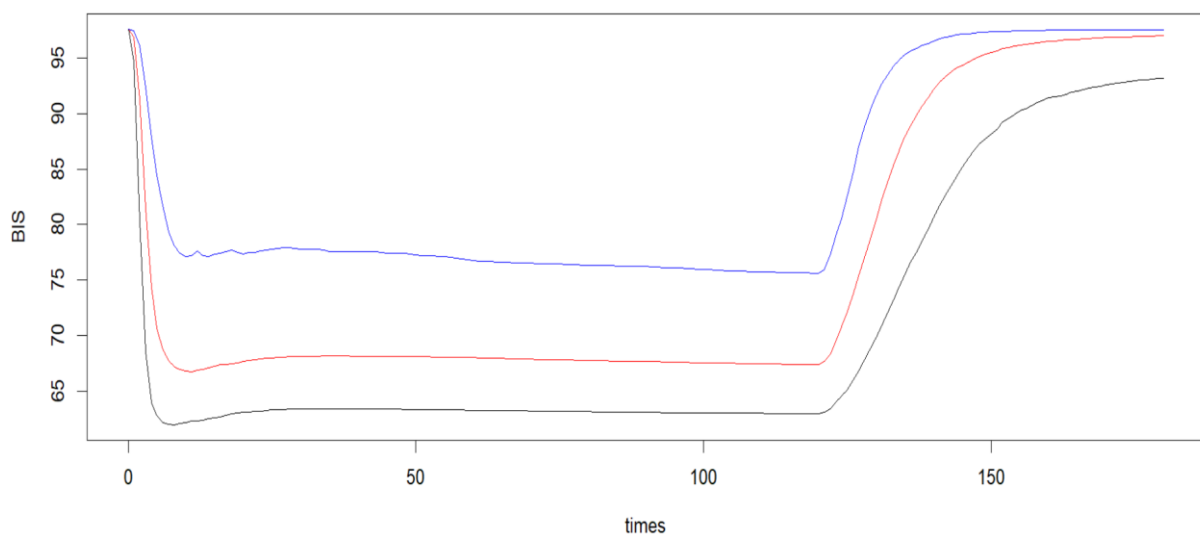
EFFET=BIS(BIS_MAX,BIS_MIN,EC50,H,C2)

VPC_BIS=matrix(nrow=3,ncol=length(times))
for (i in 1:length(times))
{
VPC_BIS[1,i]=quantile(EFFET[,i],probs=0.05)
VPC_BIS[2,i]=quantile(EFFET[,i],probs=0.5)
VPC_BIS[3,i]=quantile(EFFET[,i],probs=0.95)
}

plot(times,VPC_BIS[1,],type="l",col="black",ylab = "BIS")
lines(times,VPC_BIS[2,],type="l",col="red")
lines(times,VPC_BIS[3,],type="l",col="blue")

```

Figure 10 : Représentation du BIS en fonction de la perfusion d'anesthésique. En bleu, le 95^{ème} percentile, en rouge la médiane et en noir le 5^{ème} percentile



Commentaire sur le modèle pharmacocinétique : la variabilité inter-individuelle est élevée pour certains paramètres. Ceci montre que l'exploration des covariables explicatives n'a pas été menée de façon exhaustive.

K_{e0} permet de décrire le passage du médicament du compartiment sanguin vers compartiment d'effet. (compartiment virtuel)

Le compartiment d'effet est défini par un volume fixé arbitrairement à 1 (i.e., valeur usuelle) en raison du fait que ce volume est virtuel. La valeur de $EC_{50,e}$ est alors conditionnée par la valeur du volume attribué à ce compartiment d'effet. En effet, si le volume est de 5 au lieu de 1 alors la $EC_{50,e}$ sera 5 fois plus faible.

Commentaire sur le modèle pharmacodynamique : la variabilité inter-individuelle n'est pas indiquée. Or c'est cette variabilité qui en vie réelle est prépondérante par rapport à la variabilité que l'on peut avoir sur les paramètres pharmacocinétiques.

Question 7

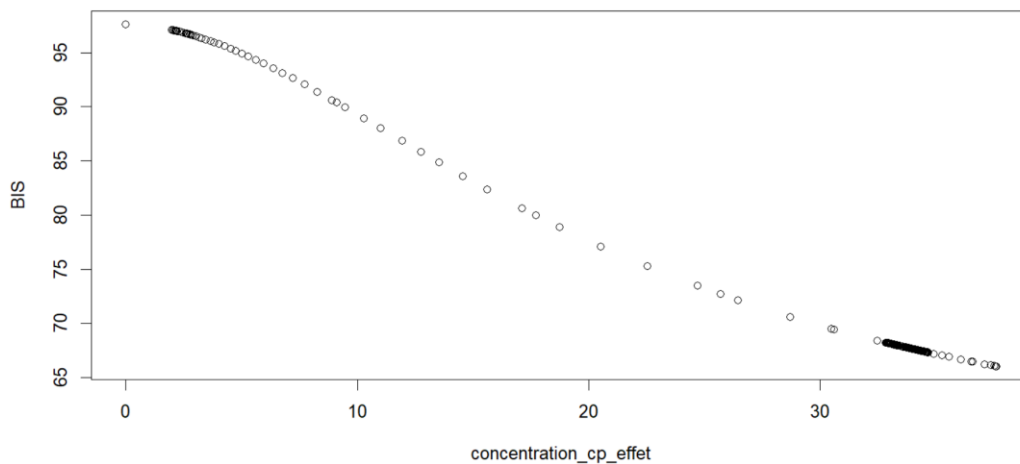
Quel graphe simple pouvez-vous représenter pour démontrer que l'effet anesthésiant est immédiatement conditionné par la concentration dans le compartiment d'effet ?

Réponse 7

On représente ce graphe avec un seul profil (suffisant pour la démonstration).

```
plot(VPC_C2[,],VPC_BIS[2,], ylab="BIS", xlab="concentration_cp_effet")# hysteresis
```

Figure 11 : Représentation du BIS en fonction de la concentration dans le compartiment d'effet. Dès que la concentration augmente, le BIS diminue alors qu'il augmente dès lors que la concentration diminue.



Question 8

Dans le bilan de Toxicologie pratiqué chez le patient juste avant qu'il ne soit anesthésié, de la cocaïne a été retrouvée en grande quantité dans le sang du patient. Peut-on appliquer tel quel le modèle PK/PD présenté ci-dessus ? Justifier votre réponse.

Réponse 8

La Cocaïne agit sur des récepteurs situés dans le SNC avec pour conséquence un effet excitateur, i.e., le patient est dans un état de veille excessif. Par conséquent, l'effet de

l'anesthésique, aux débits de perfusion mentionnés à la question 7, sont insuffisants pour atteindre les valeurs de BIS pré-établies. C'est une interaction pharmacodynamique.

Dans la mesure où il ne s'agit pas d'une compétition entre Propofol et Cocaïne pour un même récepteur, ni la valeur de $EC_{50,e,P}$ ni celle de BIS_{min} n'est modifiée pour le Propofol.

Le BIS peut être décrit par le modèle suivant :

$$BIS(t) = BIS_{max} + (BIS_{min} - BIS_{max}) * \frac{C_{e,P}^{\gamma,P}(t)}{EC_{50,e,P}^{\gamma,P} + C_{e,P}^{\gamma,P}(t)} + (BIS_{maxC} - BIS_{max}) * \frac{C_{e,C}^{\gamma,C}(t)}{EC_{50,e,C}^{\gamma,C} + C_{e,C}^{\gamma,C}(t)}$$

Avec,

$BIS(t)$: reflète l'état d'éveil du patient à l'instant t

BIS_{max} : état d'éveil en l'absence de toute administration de Propofol

BIS_{min} : effet anesthésiant maximal que l'on peut observé en cas d'administration du Propofol

$C_{e,P}(t)$: concentration en Propofol déterminée dans le compartiment d'effet à l'instant t

$C_{e,C}(t)$: concentration en Cocaïne déterminée dans le compartiment d'effet à l'instant t

$EC_{50,e,P}$: concentration en Propofol déterminée dans le compartiment d'effet, qui conduit à 50% de l'effet maximale induit en cas d'administration de Propofol

$EC_{50,e,C}$: concentration en Cocaïne déterminée dans le compartiment d'effet, qui conduit à 50% de l'effet maximale induit en cas d'administration de Cocaïne

γ,P : coefficient de Hill pour le Propofol

γ,C : coefficient de Hill pour la Cocaïne

Question 9

Nous vous proposons de prendre un modèle monocompartimental (voie IV) pour décrire le profil des concentrations en fonction du temps de la Cocaïne. La quantité récréative est de 100 mg. Les paramètres de population sont les suivants (on ne tiendra pas compte de la variabilité inter-individuelle dans cet exercice).

	Paramètre médian (« typical value »)
Clairance d'élimination (Cl) L/h	20
Volume central (V) L	15
Ke0 min-1	0.3

Les paramètres de population pour le modèle pharmacodynamique sont :

	Paramètre médian (« typical value »)

BISmax sous Cocaïne (pas d'unité)	130
Coefficient de Hill sous Cocaïne (pas d'unité)	1.4
EC _{e,50} pour la Cocaïne (mg/L)	1.8

Représenter graphiquement les effets attendus lors de la perfusion de Propofol en présence de Cocaïne. L'hypothèse sous-jacente est que la consommation de Cocaïne est concomitante à l'initiation de la perfusion, même si cette hypothèse est peu réaliste !

Dans le second cas, on suppose que l'administration de Cocaïne a eu lieu 1 heure avant l'initiation de la perfusion de Propofol. Obtenez-vous les mêmes résultats ? Représentez le graphe sur 120 minutes au lieu de 180 minutes.

Réponse 9

Administration de Propofol et de Cocaïne initiée au même moment

```
#Partie II
#cas N°1: administration concomitante Propofol et cocaïne
times <- seq(0, 180, by = 1)

ANEST_COCA=function(times,X,P)
{
  dX=rep(0,2)
  dX[1]=-P[1]*X[1]
  dX[2]= P[2]*X[1]/P[3]-P[2]*X[2]# quantité dans le cpt d'effet

  return(list(dX))
}

X0 <- c(100, 0)

#Cl ATTENTION: il faut faire un changement d'unité
Cl=20/60#L/min
V=15#L
k10=Cl/V#h-1
ke0=0.3#min-1

P=c(k10,ke0,V)

out <- ode(func=ANEST_COCA, y=X0,times=times, parms=P)

CC1=out[,2]/V
CC2=out[,3]/1#valeur arbitraire pour un volume virtuel
```

```

plot(times, CC2,type="l",col="blue",xlab="Temps",ylab="Concentration/compartiment
effet")
lines(times, VPC_C2[2,],type="l",col="red")

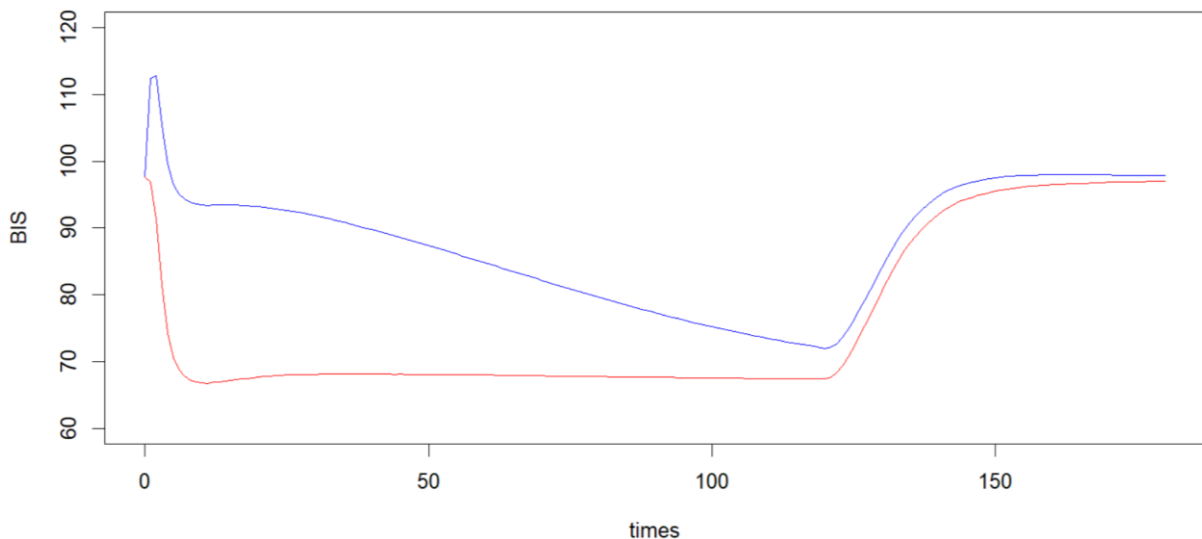
BIS_MAX=97.6
BIS_MIN_P=55
BIS_MAX_C=130
H_P=1.86
H_C=1.4
EC50_P=2.1#mg/L
EC50_C=1.8#mg/L

EFFET=function(BIS_MAX,BIS_MIN_P,BIS_MAX_C,H_P,H_C,EC50_P,EC50_C,C_P,C_C)
{
  a=BIS_MAX+(BIS_MIN_P-BIS_MAX)*C_P^H_P/(EC50_P^H_P+C_P^H_P)+
  (BIS_MAX_C-BIS_MAX)*C_C^H_C/(EC50_C^H_C+C_C^H_C)
  return(a)
}
BIS=EFFET(BIS_MAX,BIS_MIN_P,BIS_MAX_C,H_P,H_C,EC50_P,EC50_C,VPC_C2[2,],CC2)

plot(times,BIS,type="l",col="blue", ylim=c(60,120))
lines(times, VPC_BIS[2,], type="l",col="red")

```

Figure 12 : Représentation du BIS en fonction de la perfusion d’anesthésique : en bleu, le Propofol + la Cocaïne ; en rouge, le Propofol seul



Administration de Cocaïne initiée 1heure avant la perfusion de Propofol

```

#Partie II
#cas N°2: administration cocaïne initiée 1h avant Propofol

VPC_C2=VPC_C2[2,1:(181-60)]

```

```

CC2=CC2[61:181]
times=c(1:(181-60))

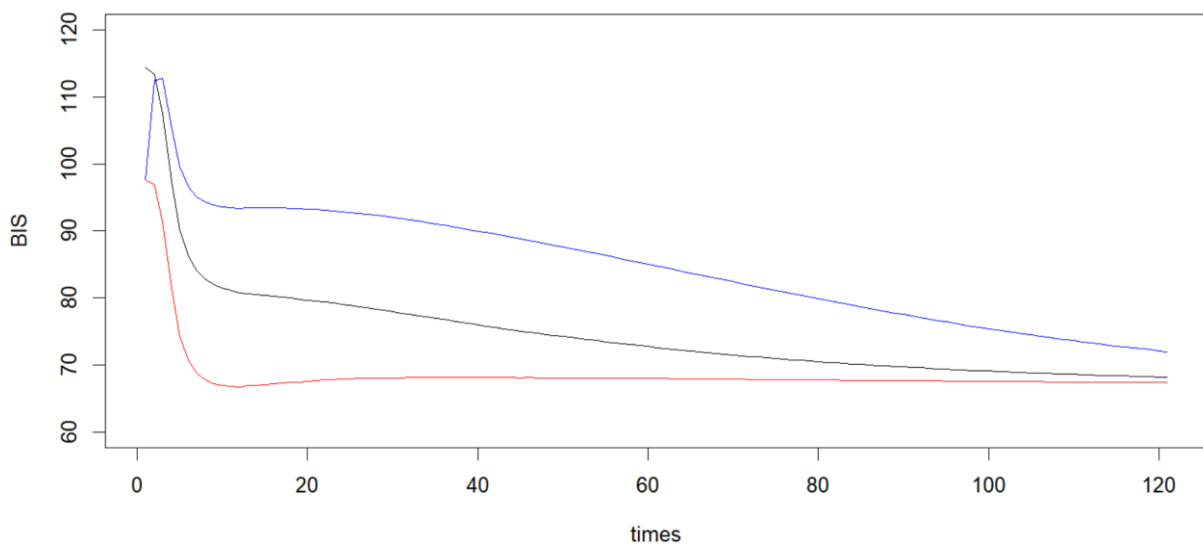
BIS2=EFFET(BIS_MAX,BIS_MIN_P,BIS_MAX_C,H_P,H_C,EC50_P,EC50_C,VPC_C2,CC2)

plot(times,BIS[1:(181-60)],type="l",col="blue",ylim=c(60,120),ylab="BIS")
lines(times, VPC_BIS[2,1:(181-60)], type="l",col="red")
lines(times,BIS2,type="l",col="black")

```

En décalant la prise de Cocaïne 1 heure avant, l'anesthésie est plus profonde (i.e., BIS plus bas).

Figure 12 : Représentation du BIS en fonction de la perfusion d'anesthésique : en bleu, le Propofol + la Cocaïne administrés simultanément ; en noir, le Propofol + la Cocaïne administrée 1 heure avant le Propofol ; rouge, le Propofol seul



V. Références bibliographiques

1. Mc Leskey CH (1997) Awareness during anesthesia. Annual Refresher Course Lectures, ASA. 214
2. Viviani X, Arnaud S, Boisson C, Martin C (1997) Comment apprécier la profondeur d'une anesthésie? In: 15^e Journées Internationales de Mises au Point en Anesthésie-Réanimation
3. Billard V Surveillance de la profondeur de l'anesthésie. In: Conférences d'actualisation 1997, 39^e Congrès national d'anesthésie et de réanimation 1997
4. Alkire M, Pomfret C Toward the fundamental unit of anesthetic depth: positron emission tomography evidence suggests Bispectral Index (BIS) monitors an important component of anesthetic depth. *Anesthesiology* 3
5. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers - PubMed.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9105228/>. Accessed 16 Dec 2021
6. Kearse LA, Manberg P, Chamoun N, et al (1994) Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 81:1365–1370.
<https://doi.org/10.1097/00000542-199412000-00010>
7. Kearse LA, Rosow C, Zaslavsky A, et al (1998) Bispectral analysis of the electroencephalogram predicts conscious processing of information during propofol sedation and hypnosis. *Anesthesiology* 88:25–34. <https://doi.org/10.1097/00000542-199801000-00007>
8. Liu J, Singh H, White PF (1996) Electroencephalogram bispectral analysis predicts the depth of midazolam-induced sedation. *Anesthesiology* 84:64–69.
<https://doi.org/10.1097/00000542-199601000-00007>
9. Liu J, Singh H, White PF (1997) Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg* 84:185–189. <https://doi.org/10.1097/00000539-199701000-00033>
10. Morioka N, Ozaki M, Matsukawa T, et al (1997) A502 Ketamine Causes a Paradoxical Increase in the Bispectral Index. <https://doi.org/10.1097/00000542-199709001-00502>
11. Jin Y-H, Zhang Z, Mendelowitz D, Andresen MC (2009) Presynaptic actions of propofol enhance inhibitory synaptic transmission in isolated solitary tract nucleus neurons. *Brain Res* 1286:75–83. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.06.058>
12. Snyder GL, Galdi S, Hendrick JP, Hemmings HC (2007) General anesthetics selectively modulate glutamatergic and dopaminergic signaling via site-specific phosphorylation in vivo. *Neuropharmacology* 53:619–630.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.07.008>

13. Peacock JE, Spiers SP, McLauchlan GA, et al (1992) Infusion of propofol to identify smallest effective doses for induction of anaesthesia in young and elderly patients. *Br J Anaesth* 69:363–367. <https://doi.org/10.1093/bja/69.4.363>
14. Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, et al (2009) Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol. *Anesthesiology* 111:63–71. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a7ec68>
15. Ithnin F, Lim Y, Shah M, et al (2009) Tracheal intubating conditions using propofol and remifentanyl target-controlled infusion: a comparison of remifentanyl EC50 for Glidescope and Macintosh. *Eur J Anaesthesiol* 26:223–228. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328324b4fc>
16. Tzabar Y, Brydon C, Gillies GW (1996) Induction of anaesthesia with midazolam and a target-controlled propofol infusion. *Anaesthesia* 51:536–538. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1996.tb12558.x>
17. Arndt GA, Reiss WG, Bathke KA, et al (1995) Computer-assisted continuous infusion for the delivery of target-controlled infusions of propofol during outpatient surgery. *Pharmacotherapy* 15:512–516