

Rappels pharmacocinétiques des agents intraveineux

J.E. Bazin

Service d'Anesthésie-Réanimation, CHU Estaing, 63003 Clermont-Ferrand, France

jebazin@chu-clermontferrand.fr

POINTS ESSENTIELS

- La pharmacocinétique est l'étude des relations entre la dose administrée et la concentration obtenue dans le sang ou les différents sites de l'organisme.
- La pharmacocinétique est définie à partir de dosage de médicaments par un certain nombre de valeurs plus ou moins artificielles, dont la demi-vie, le volume de distribution et la clairance.
- La courbe de décroissance des concentrations plasmatiques après une dose unique peut être décomposée en une somme d'exponentielles, le plus souvent 2 ou 3. Ces équations constituent le modèle pharmacocinétique.
- Le volume de distribution et la clairance peuvent être modifiés en fonction de l'état pathologique ou physiologique du patient.
- Seules les molécules liposolubles et non ou peu ionisées franchissent les barrières physiologiques et ont des volumes de distribution élevés.
- L'effet pharmacologique d'un agent est fonction de la concentration de cet agent à son site d'effet.
- La pharmacocinétique complexe, multicompartimentale, des agents intraveineux rend difficile l'obtention d'une concentration donnée, donc d'un effet recherché.
- L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) utilise un microprocesseur qui permet d'appliquer en temps réel un modèle pharmacocinétique pour régler l'administration d'un médicament en fonction d'une concentration cible donnée.

- Il est important de prendre en compte le temps de transfert du sang au cerveau dans l'administration des agents hypnotiques. Il est préférable de cibler la concentration de l'agent dans le compartiment effet.
- La concentration au site d'action des hypnotiques est reliée à la concentration plasmatique par une constante d'équilibration sang-cerveau, appelée k_{e0} .

INTRODUCTION

L'administration de médicaments intraveineux d'anesthésie, mais aussi de réanimation se fait et va se faire de plus en plus en fonction de la pharmacologie. Cette pharmacologie intervient aussi bien au niveau des méthodes d'administration (choix d'une administration continue ou discontinue, choix d'une administration en fonction d'une concentration cible souhaitée...) qu'au niveau de l'adaptation des doses en fonction des patients (dosages médicamenteux répétés, surveillance des effets de ces médicaments...). Aussi, un minimum de bases pharmacologiques est indispensable à connaître pour comprendre ces nouveaux modes d'administration des médicaments. Classiquement, la pharmacologie d'un médicament regroupe la pharmacocinétique et la pharmacodynamie. La pharmacocinétique est l'étude des relations entre la dose administrée et la concentration obtenue dans le sang ou les différents sites de l'organisme. De façon triviale, on peut définir la pharmacocinétique par l'étude de ce que l'organisme fait de la substance. La pharmacodynamie, elle, est l'étude de la relation entre la concentration et l'effet obtenu (« ce que la substance fait à l'organisme »).

NOTIONS DE PHARMACOCINÉTIQUE

Le sang transporte le médicament vers les tissus et principalement vers son site d'action. La pharmacocinétique est définie par un certain nombre de valeurs plus ou moins artificielles, qui sont la demi-vie du médicament dans l'organisme, le volume de distribution et la rapidité avec laquelle celui-ci est épuré en médicaments (clairance).

Ces différents paramètres descriptifs vont caractériser le profil pharmacocinétique d'un médicament [1]. Il est relativement facile d'augmenter la concentration d'une substance dans le sang en augmentant la dose administrée, mais seuls les processus pharmacocinétiques du patient pourront diminuer cette concentration. Lorsqu'on injecte une dose de médicaments

dans un volume (le volume sanguin par exemple), elle va se répartir à tout le volume et donner une certaine concentration qui est le résultat du quotient de la dose par le volume (dose/volume). S'il n'existait aucun métabolisme ni élimination, cette concentration resterait indéfiniment stable. On peut considérer cette concentration comme la concentration initiale (C_0) qui dans l'absolu est très proche de la concentration maximale (C_{max}). Si le produit ne reste que dans la circulation et est immédiatement épuré par la filtration rénale ou le métabolisme hépatique, on aura une diminution relativement linéaire de la concentration. En fait, le plus souvent, les médicaments, une fois injectés dans le sang, vont se répartir dans d'autres volumes que le volume sanguin, on parle alors de compartiments, on en décrit généralement un voire deux par médicament. Cette notion de compartiments est en fait assez artificielle et ne correspond pas nécessairement à des organes clairement identifiés, mais plus à des tissus (muscles, graisses etc.). Le passage du médicament de la circulation sanguine vers le ou les autres compartiments va s'accompagner d'une diminution relativement rapide de la concentration jusqu'à un point d'équilibre qui correspond à la répartition du médicament dans l'ensemble des compartiments. On peut, pour la plupart des médicaments, définir ainsi une première pente de décroissance de la concentration qui correspond à la distribution du médicament dans le compartiment central et une deuxième, voire une troisième pente, qui correspondent soit à la distribution vers d'autres compartiments soit, pour la dernière pente, à l'élimination du produit (clairance). La somme de ces différentes pentes correspond à une courbe qui peut être écrite mathématiquement sous forme d'équation. Ces équations constituent le modèle pharmacocinétique. C'est sur la base de ces modèles que fonctionnent des logiciels prédictifs de concentration plasmatique.

Lorsque le médicament s'équilibre entre le compartiment sanguin et les autres compartiments, notamment celui du site d'action (biophase), on peut définir une constante d'équilibration. C'est à partir de cette constante d'équilibration que les logiciels peuvent donner des valeurs prédictives de la concentration au site d'action (cérébral pour un hypnotique par exemple).

Le volume de distribution et la clairance peuvent être modifiés en fonction de l'état pathologique ou physiologique. Il est facile de comprendre par exemple que, chez l'obèse, le volume de distribution, notamment dans les graisses, mais aussi dans l'eau, est augmenté. De même, s'il existe une insuffisance hépatique ou rénale, le foie et le rein étant les principaux organes d'épuration de l'organisme, il existera un ralentissement de l'élimination donc une diminution de la clairance du médicament.

Enfin, les derniers éléments qui vont intervenir dans le mouvement du médicament du sang vers le site d'action vont être les propriétés physico-chimiques de la molécule :

- *la liposolubilité* : seules les molécules liposolubles peuvent franchir les barrières physiologiques (barrière hémato-méningée, placenta, membrane cellulaire...);
- *la charge électrique ou ionisation* : seules des molécules non ou peu ionisées vont franchir les barrières polarisées que constituent les membranes cellulaires ;
- *la fixation sur les protéines du plasma* : albumine et alpha 1 glycoprotéine acide. Seules les molécules dites « libres » c'est-à-dire non fixées sur les protéines, pourront franchir les barrières physiologiques. Il est très important de comprendre que, pour des molécules très fixées sur les protéines, de très faibles variations de protidémie pourront s'accompagner de variations extrêmement importantes en valeur relative de la concentration de formes libres. Par exemple, avec une molécule comme le thiopental, qui est fixé à près de 95 % sur les protéines, en cas de diminution d'albumine on peut se retrouver rapidement à une concentration de 90 % de thiopental fixé sur la protéine ce qui correspond à un doublement de la fraction libre donc, a priori, de l'effet pharmacologique.

APPLICATION DE LA PHARMACOCINÉTIQUE A L'AIVOC

L'effet pharmacologique d'un agent est fonction de la concentration de cet agent à son site d'effet. Cet effet est constant si la concentration est constante, et ce quelle que soit la durée pendant laquelle elle est maintenue. Ainsi, chercher à obtenir un effet revient à obtenir une concentration. Dans cette optique, l'administration en débit massique d'un produit n'est qu'un pis-aller.

Administration en objectif de concentration

Avec les techniques habituelles d'administration d'un médicament, obtenir instantanément une concentration souhaitée, donc un effet recherché est impossible du fait de la cinétique complexe, multicompartimentale, des agents intraveineux. Par définition, les injections IV directes en bolus provoquent un pic instantané de concentration plasmatique. La concentration diminue ensuite constamment jusqu'au bolus suivant. Pour pallier l'effet oscillant, lié aux

bolus itératifs, l'entretien de l'anesthésie fait souvent appel à une perfusion continue. Malheureusement, si le débit de perfusion est constant, comme le transfert vers les compartiments périphériques diminue au cours du temps, puisqu'il dépend de la différence de concentration entre le sang et la périphérie, la concentration résultante augmente progressivement. Pour obtenir une concentration recherchée, il faut d'abord administrer un bolus calibré, puis prendre instantanément le relais par une perfusion à débit progressivement décroissant. Le seul moyen d'y parvenir, qui présente par ailleurs au quotidien l'avantage de rendre invisible l'étape de calcul pharmacocinétique, est de calculer précisément la dose pour obtenir la concentration à l'aide d'un microprocesseur. L'anesthésie intraveineuse à objectif de concentration (AIVOC) représente ce mode d'administration où l'anesthésiste recherche une concentration (un effet), à charge à un programme de calcul validé de pourvoir au débit nécessaire pour l'obtenir.

Logiciels d'AIVOC

L'administration IV d'une dose unique de médicament génère dans le sang une concentration dont la valeur décroît au cours du temps. La courbe de décroissance des concentrations plasmatiques après une dose unique peut toujours être décomposée en une somme d'exponentielles, le plus souvent 2 ou 3. Ces équations sont également appelées modèle pharmacocinétique, et chaque exponentielle représente un compartiment, groupement d'organes où la concentration est uniforme à tout instant. Le produit circule du compartiment central vers les compartiments périphériques et en revient par diffusion passive le long d'un gradient de concentration, à une vitesse dépendante d'une constante de transfert, qui peut être différente pour l'entrée et pour la sortie du compartiment. En pratique, l'établissement de l'équation initiale pour un agent donné se fait en recherchant la courbe poly-exponentielle statistiquement la plus proche de la courbe expérimentale obtenue après administration d'une dose unique ou d'une perfusion continue. Cette estimation est d'autant plus précise et fiable que le nombre de points (de prélèvements...) est plus grand. Or, ce que l'on recherche en général, ce sont les paramètres pharmacocinétiques moyens qui décrivent une population donnée.

Concentration au site effet

On sait depuis plus de 10 ans que les agents ne pénètrent pas tous à la même vitesse dans le cerveau, et qu'il existe un décalage entre la concentration sanguine et la concentration au site d'action, définie par l'intensité de l'effet obtenu. Il est donc important de prendre en compte le temps de transfert du sang au cerveau dans l'administration des agents. Ceci peut être fait au mieux, en visualisant l'évolution de la concentration cérébrale calculée, soit même, en ciblant, non plus la concentration sanguine, mais la concentration de l'agent dans le compartiment effet [2].

La concentration au site d'action est reliée à la concentration plasmatique par une constante d'équilibration sang-cerveau, appelée ke_0 . Celle-ci est déterminée en même temps que le modèle pharmacocinétique en confrontant les concentrations plasmatiques mesurées et les effets qui en résultent. Elle est dépendante de l'effet étudié c'est-à-dire que le délai entre une variation de concentration plasmatique et la variation de l'effet peut être différent pour la perte du réflexe ciliaire, la réactivité à l'incision, les effets secondaires hémodynamiques ou l'EEG (Index bispectral). Il est possible de raccourcir le délai d'action d'un agent en se fixant directement comme cible, la concentration au site d'action. Connaissant à la fois la constante d'équilibration ke_0 et le modèle cinétique, l'ordinateur calcule la concentration plasmatique correspondante, puis les doses nécessaires. Ce calcul aboutit à un surdosage initial délibéré du compartiment central, afin d'augmenter le gradient de concentration sang-site d'action pour accélérer le transfert vers le site. Mais ce surdosage est moins important que lors d'une administration manuelle, car le bolus initial est calculé au plus juste pour atteindre la concentration-cible au site d'action, sans la dépasser. À tout instant le modèle pharmacocinétique permet de prédire la concentration plasmatique d'après la dose administrée, le temps écoulé depuis le début de l'administration et les paramètres du modèle [3]. De la même façon, on peut utiliser les équations « à rebours » et calculer quelle dose doit être administrée pendant un temps donné pour obtenir une concentration donnée. Cette dose est constituée d'un bolus initial (qui amène la concentration dans le compartiment central au niveau souhaité sans le dépasser) suivi d'une perfusion continue qui équilibre en permanence ce qui sort du compartiment central (distribution + élimination). Au fur et à mesure que les compartiments périphériques se remplissent, le gradient de concentration entre compartiment central et compartiments périphériques décroît, et la distribution diminue progressivement. La vitesse de perfusion doit également diminuer pour garder la concentration plasmatique constante. Si, au cours de l'entretien de l'anesthésie, on désire augmenter la concentration de l'agent, le programme calcule le bolus à ajouter pour atteindre la nouvelle concentration-cible à partir du niveau actuel, puis les vitesses de perfusion pour maintenir cette concentration. Si

on désire diminuer la concentration, le programme arrête complètement la perfusion, mais continue à prédire la décroissance des concentrations. Quand celles-ci atteignent la nouvelle cible, la perfusion repart avec un débit de perfusion adapté. La concentration-cible nécessaire est bien sûr modifiée par l'administration conjointe d'agents qui agissent entre eux de façon additive ou synergique. En théorie, la perfusion à objectif de concentration s'adresse à tous les agents qui s'administrent par voie IV continue, y compris tous ceux qui sortent du champ de l'anesthésie (antibiotiques, antimétabolites, insuline...).

Performances du modèle

Les performances du modèle peuvent être exprimées en comparant les concentrations mesurées aux valeurs prédites. Pour chaque couple de valeurs, on calcule les résidus pondérés (WR) : $(\text{concentration observée} - \text{concentration prédite}) / \text{concentration prédite}$. La précision du modèle peut être exprimée en calculant pour l'ensemble des sujets la médiane des valeurs absolues des résidus (MDAPE), et le biais, en calculant la médiane des résidus (MDPE). Les modèles pharmacocinétiques les plus précis ont une MDAPE < 30 % et un biais proche de zéro [4].

Pharmacocinétique et réveil

La demi-vie d'élimination, qui correspond à l'exponentielle la plus lente du modèle et donc à la décroissance ultime de la concentration, est souvent utilisée pour représenter l'élimination d'un agent. En réalité, l'influence de cette exponentielle ne devient prédominante dans la valeur de la concentration que très longtemps après la fin de l'administration. La concentration est alors bien en dessous des seuils de fin d'effet. La demi-vie d'élimination n'est donc pas un bon paramètre pour comparer le délai de fin d'effet des agents IV. Il est préférable de décrire l'élimination d'un agent anesthésique par le temps de demi-décroissance (*context-sensitive half-time*, CSHT, ou demi-vie contextuelle) qui est le temps que met la concentration plasmatique à diminuer de moitié à l'arrêt de la perfusion [5]. C'est un paramètre global qui tient compte de tous les volumes et clairances et non de la seule demi-vie d'élimination. La CSHT varie avec la durée de perfusion, surtout pour les agents qui s'accumulent de façon importante dans l'organisme. La connaissance de la CSHT doit permettre de guider le choix d'un morphinique ou d'un hypnotique selon la durée de perfusion prévue et le délai de réveil souhaité. Le réveil de l'anesthésie est commandé par les principes pharmacocinétiques qui fixent la sortie de l'agent du compartiment effet au moment de l'arrêt de l'administration. Nous

avons vu que le temps de demi-décroissance, décrivait mieux que la demi-vie d'élimination le devenir de l'agent à l'arrêt de l'administration. Cependant, ce paramètre n'est pas le plus utile en pratique clinique dans la mesure où la connaissance du temps mis par la concentration pour diminuer de moitié, ne permet pas d'estimer simplement le temps de réveil si, pour que le patient ouvre les yeux, il faut que la concentration diminue de 80... ou de 20 %. C'est la raison pour laquelle un autre paramètre a été décrit : le temps de décroissance (*decrement time*) à l'arrêt de la perfusion. Ce paramètre est le temps mis à l'arrêt de la perfusion pour atteindre une concentration choisie qui est celle pour laquelle la fin de l'effet est attendue. Il fait intervenir à la fois la pharmacocinétique et la pharmacodynamie, et souligne la nécessité de définir plus précisément les relations cinétiques/dynamiques. Dans le cadre de l'AIVOC, ce paramètre peut également être calculé par le logiciel de commande du pousse-seringue, dès lors que l'anesthésiste précise la concentration de réveil comme il prescrit les concentrations-cibles. Le calcul de ce temps de décroissance permet en pratique de mieux programmer le réveil.

CONCLUSION

En un temps où l'amélioration des molécules semble marquer le pas, puisque par exemple, aucun nouvel hypnotique n'a été découvert depuis une vingtaine d'années, l'AIVOC représente un réel progrès dans l'administration des agents intraveineux, qu'elle simplifie. Ce progrès est d'abord conceptuel puisque l'AIVOC permet à l'anesthésiste d'établir et d'appliquer pour chaque patient la relation concentration/effet. Même s'il est plus important d'établir une bonne proportionnalité des concentrations, donc des effets, lors des changements de cible, que d'obtenir l'exacte concentration visée, il n'en reste pas moins qu'il vaut mieux choisir le modèle le plus précis et le moins biaisé et ceci impose de connaître un minimum de notion de pharmacologie. Il est important que les utilisateurs de l'AIVOC connaissent le modèle qu'ils utilisent et ne l'appliquent pas à des patients trop différents de la population qui a servi à déterminer ce modèle.

RÉFÉRENCES

1 – Schnider TW, Minto CF. Principles of pharmacokinetics. Anesthetic Pharmacology. Evers AS, Maze M, Kharasch ED Ed. Cambridge University Press 2011. p 57-71.

- 2 - Bailey JM. Pharmacodynamics as a research tool. *J Clin Anesth* 1996 ; 8 : 48S-52S
- 3 - Jacobs JR. Infusion rate control algorithms for pharmacokinetic model-driven drug infusion devices. *Int Anesthesiol Clin* 1995 ; 33 : 65-82.
- 4 – Varvel JR, Donoho DL, Shafer SL. Measuring the predictive performance of computer controlled infusion pumps. *J Pharmacokinet Biopharm* 1992; 20: 63-94.
- 5 – Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-41.