



François Gaudreault

« Pharmacométrie de la ropivacaïne suivant l'anesthésie locorégionale chez les patients orthopédiques : Caractérisation de l'intensité et de la durée du bloc sensitif »

Vendredi, 13 septembre 2013

à 10h00, Pavillon Jean Coutu (salle S1-125)

Université de Montréal

2940 chemin de la polytechnique, Montréal

Jury de thèse

Président-rapporteur : Julie Ducharme

Directeur : France Varin

Codirecteur: Pierre Drolet

Membre du jury : François Donati

Examineur externe : Jean-François Marier

Représentant du doyen de la FESP : Françoise Le Deist

Résumé

Introduction & Objectifs : Pour assurer l'analgésie postopératoire, l'anesthésiste dispose, en plus des différentes classes de médicaments administrés par voie orale ou intraveineuse, de diverses techniques pour bloquer l'influx nerveux douloureux en administrant les anesthésiques locaux (AL) de manière centrale ou périphérique. La ropivacaïne (ROP), un AL à longue durée d'action, est un médicament de première intention partout dans le monde, en raison de sa grande efficacité et de son faible risque de toxicité. Contrairement à certains pays, la ROP n'est toujours pas indiquée au Canada pour la rachianesthésie (bloc central) en raison d'un manque de données probantes. Jusqu'à présent, les efforts de recherche ont essentiellement porté sur la sécurité ainsi que sur la durée d'action du médicament lorsqu'administré par voie spinale. De plus, les doses optimales de ROP pour l'anesthésie régionale périphérique ne sont pas encore précisément connues. La posologie devrait être adaptée au site d'administration ainsi qu'à l'intensité et la durée du stimulus produit par la chirurgie. Ultiment, cela permettrait aux cliniciens d'identifier le régime optimal en fonction des facteurs démographiques qui pourraient affecter la *pharmacocinétique* (PK) et la *pharmacodynamie* (PD) de l'AL (objectif global de ces travaux).

Validation de la Méthode Analytique Manuscrit 1 : Une méthode analytique spécifique et sensible permettant de déterminer les concentrations plasmatiques de ROP a d'abord été optimisée et validée.

Validation du Biomarqueur Manuscrit 2 : Nous avons ensuite mis au point et évalué la fiabilité d'une méthode quantitative basée sur la mesure du seuil de perception sensorielle (CPT) chez le volontaire sain. Ce test nécessite l'application d'un courant électrique transcutané qui augmente graduellement et qui, selon la fréquence choisie, est capable de stimuler spécifiquement les fibres nerveuses impliquées dans le cheminement de l'influx nerveux douloureux. Les résultats obtenus chez les volontaires sains indiquent que la mesure CPT est fiable, reproductible et permet de suivre l'évolution temporelle du bloc sensitif.

Études cliniques Manuscrit 3 : Nous avons ensuite caractérisé, pendant plus de 72 h, l'absorption systémique de la ROP lorsqu'administrée pour un bloc du nerf fémoral chez 19 patients subissant une chirurgie du genou. Le modèle PK populationnel utilisé pour analyser nos résultats comporte une absorption biphasique durant laquelle une fraction de la dose administrée pénètre rapidement (temps d'absorption moyen : 27 min, IC % 19 – 38 min) dans le flux sanguin systémique pendant que l'autre partie, en provenance du site de dépôt, est redistribuée beaucoup plus lentement (demi-vie ($T_{1/2}$) : 2.6 h, IC % 1.6 – 4.3 h) vers la circulation systémique. Une relation statistiquement significative entre l'âge de nos patients et la redistribution de l'AL suggère que la perméabilité tissulaire est augmentée avec l'âge.

Manuscrit 4 : Une analyse PK-PD du comportement sensitif du bloc fémoral (CPT) a été effectuée. Le modèle développé a estimé à 20.2 ± 10.1 mg la quantité de ROP nécessaire au site d'action pour produire 90 % de l'effet maximal (AE_{90}). À 2 X la AE_{90} , le modèle prédit un début d'action de 23.4 ± 12.5 min et une durée de 22.9 ± 5.3 h. Il s'agit de la première étude ayant caractérisé le comportement sensitif d'un bloc nerveux périphérique.

Manuscrit 5 : La troisième et dernière étude clinique a été conduite chez les patients qui devaient subir une chirurgie du genou sous rachianesthésie. Tout comme pour le bloc du nerf fémoral, le modèle PK le plus approprié pour nos données suggère que l'absorption systémique de la ROP à partir du liquide céphalo-rachidien est biphasique; c.à.d. une phase initiale ($T_{1/2}$: 49 min, IC %: 24 – 77 min) suivie (délai: 18 ± 2 min) d'une phase légèrement plus lente ($T_{1/2}$: 66 min, IC %: 36 – 97 min). L'effet maximal a été observé beaucoup plus rapidement, soit aux environs de 12.6 ± 4.9 min, avant de revenir aux valeurs de base 210 ± 55 min suivant l'administration de l'agent. Ces données ont permis d'estimer une AE_{50} de 7.3 ± 2.3 mg pour l'administration spinale.

Conclusion : En somme, ces modèles peuvent être utilisés pour prédire l'évolution temporelle du bloc sensitif de l'anesthésie rachidienne et périphérique (fémorale), et par conséquent, optimiser l'utilisation clinique de la ROP en fonction des besoins des cliniciens, notamment en ce qui a trait à l'âge du patient.

Mots-clés : ropivacaïne; pharmacocinétique; pharmacodynamie; âge; bloc nerveux périphérique; anesthésie spinale; patients orthopédiques.

Publications:

Articles

Gaudreault F., Drolet P., Fallaha M., Varin F. *A Population Pharmacokinetic Model for the Complex Systemic Absorption of Ropivacaine after Femoral Nerve Block in Patients undergoing Knee Surgery.* Journal of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic, 2012. 39(6):635-42.

Gaudreault F., Drolet P., Varin F. *High Performance Liquid Chromatography Using UV Detection for the Simultaneous Quantification of Ropivacaine and Bupivacaine in Human Plasma.* Ther Drug Monit. 2009. 31(6):753-7

Gaudreault F., Drolet P., Beaudoin I., Fallaha M, Varin F. *Reliability and Validity of Current Perception Threshold Measurements to Objectively Monitor the Sensory Component of Nerve Blockade.* Anesthesia Analgesia (pending approval).

Gaudreault F., Drolet P., Fallaha M, Varin F. *Modeling the Anesthetic Effect of Ropivacaine after a Femoral Nerve Block in Orthopedic Patients: A population PKPD Analysis.* Anesthesiology (pending approval)

Gaudreault F., Drolet P., Fallaha M, Varin F. *Population Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling of Intrathecal Ropivacaine in Orthopedic Patients.* (To be submitted in Anesthesiology)

Relevant abstracts

Gaudreault F. Drolet P. Varin F. *Population PK/PD Modeling of the Anesthetic Effect of Ropivacaine in Patients Undergoing Knee Surgery.* ACOP, Fort Lauderdale, FL, USA, April 2013.

Gaudreault F., Li J., Drolet P., Varin F. *Semi-Mechanistic Population Pharmacokinetic Model of Ropivacaine after Femoral Nerve Block in Patients undergoing Knee Surgery.* ACOP, San Diego, CA, USA, April 2011.

Gaudreault F., Drolet P., Fortier LP., Tanoubi I., Fallaha M., Varin F. *A Novel Quantitative Sensory Tool for Monitoring of Femoral Nerve Blockade.* CAS, Montreal, Qc, Canada 2010. Can. J. Anesth, 57 (S1) 2010.

