



Paul Gavra

« Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship
of pulmonary administration methods for milrinone :
A translational approach »

Vendredi, le 6 janvier 2017

À 14h00 – Salle P-217

Pavillon Roger-Gaudry

2900, chemin de la Tour

Jury de thèse

Président-rapporteur : Julie Ducharme

Directrice : France Varin

Codirecteur : André Denault

Membre du jury : Stéphane Delisle

Examinatrice externe : Athena F. Zuppa

Représentant du doyen de la FESP : Frédéric Banville

Résumé

Suite à l'interruption de la circulation extracorporelle chez les patients qui subissent une chirurgie cardiaque, le rétablissement de la circulation sanguine au niveau du poumon cause souvent une hypertension pulmonaire qui, à son tour, peut engendrer des complications au cœur droit. Pour traiter cette complication, la milrinone est généralement donnée par voie intraveineuse; par contre, une hypotension systémique peut souvent en résulter. Une administration préemptive de la milrinone par nébulisation a donc été investiguée, ciblant ainsi directement les poumons. En cas d'urgence, la milrinone peut être injectée ou atomisée directement au niveau de la trachée chez le patient.

Cette thèse repose sur une approche translationnelle visant à arrimer les observations recueillies chez le patient à la conception d'études in vitro, in situ ou d'un modèle animal et ce, dans le but d'explorer et comparer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de la milrinone administrée par différentes voies pulmonaires. Premièrement, l'effet des manipulations chirurgicales inhérentes à une circulation extra-corporelle sur les mesures pharmacodynamiques a été analysé chez l'animal. Dans un second temps, nous avons conduit des études in vitro pour caractériser la taille des particules générées lors d'une nébulisation par simple jet ou mèche vibrante, permettant ainsi déterminer la section pulmonaire ciblée par chacune de ces nébulisations et leurs efficacités respectives par une étude in situ. En dernier lieu, suite au développement d'un modèle d'hypertension pulmonaire hypercapnique, nous avons établi une relation concentration/effet pour chacune des quatre méthodes d'administration pulmonaire. L'ensemble de ces études approfondit les connaissances sur les voies d'administration pulmonaire de la milrinone, permettant ainsi une utilisation plus judicieuse des thérapies pulmonaires dans la prévention et le traitement de l'hypertension pulmonaire en contexte de chirurgie cardiaque.

Publications

A.Y. Denault, J.S. Bussières, R. Arellano, B. Finegan, **P. Gavra**, F. Haddad, A.Q. Nguyen, F. Varin, A. Fortier, S. Levesque, Y. Shi, M. Elmi-Sarabi, J.C. Tardif, L.P. Perrault, J. Lambert, A multicentre randomized-controlled trial of inhaled milrinone in high-risk cardiac surgical patients, *Can J Anaesth* (2016). (Publié)

P. Gavra, A. Denault, C. Rosu, L. Perrault, F. Varin, Impact of surgical procedure artefacts on the hemodynamic parameters of an isoflurane-anesthetized swine cardiopulmonary bypass model, *Arch Clin Exp Surg* 5(1) (2016) 13-20. (Publié)

P. Gavra, A.Q. Nguyen, N. Beauregard, A.Y. Denault, F. Varin, High-performance liquid chromatography assay using ultraviolet detection for urinary quantification of milrinone concentrations in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass, *Biomed Chromatogr* 28(8) (2014) 1084-9. (Publié)

P. Gavra, A.Q. Nguyen, Y. Theoret, C. Litalien, A.Y. Denault, F. Varin, A specific and sensitive HPLC-MS/MS micromethod for milrinone plasma levels determination after inhalation in cardiac patients, *Ther Drug Monit* 36(5) (2014) 663-8. (Publié)

E.C. Gebhard, G. Desjardins, C. Gebhard, **P. Gavra**, A.Y. Denault, Intratracheal Milrinone Bolus Administration during Acute Right Ventricular Dysfunction following Cardiopulmonary Bypass, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. (Publié)

P. Gavra, M. Laflamme, A. Denault, L. Perrault, F. Varin, Use of nebulised milrinone in cardiac surgery; Comparison of vibrating mesh and simple jet nebulizers (Soumis à *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*)

P. Gavra, A. Denault, Y. Theoret, L. Perrault, F. Varin, Pharmacokinetics and pharmacodynamics of nebulized and atomized milrinone in a CO₂-induced swine pulmonary hypertension model. (En préparation pour *Anesthesia & Analgesia*)