



Anne QN Nguyen

« *Effet préventif de la milrinone inhalée chez les patients avec hypertension pulmonaire subissant une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle: une approche pharmacométrique* »

Jeudi, 27 août 2015

à 10h00, Pavillon Jean Coutu (salle S1-139)

Université de Montréal

2940 chemin de la polytechnique, Montréal

Jury de thèse

Président-rapporteur : Julie Ducharme

Directeur : France Varin

Codirecteur: André Denault

Membre du jury : Stéphane Delisle

Examinateur externe : Chantale Simard

Représentant du doyen de la FESP : Martin Sirois

Résumé

•La circulation extracorporelle (CEC), une technique utilisée en chirurgie cardiaque, est effectuée des milliers de fois chaque jour à travers le monde. L'instabilité hémodynamique associée au sevrage difficile de la CEC constitue la principale cause de mortalité en chirurgie cardiaque et l'hypertension pulmonaire (HP) en serait un des facteurs de risque les plus importants.[1] Une hypothèse a été émise que l'administration prophylactique (avant la CEC) de la milrinone par inhalation aurait un effet préventif et faciliterait le sevrage de la CEC chez les patients atteints d'HP.[2] Toutefois, cette indication et voie d'administration pour la milrinone n'ont pas encore été approuvées par les organismes réglementaires. Jusqu'à présent, la recherche clinique sur la milrinone inhalée a été centrée sur l'efficacité hémodynamique et l'innocuité chez les patients cardiaques, bien qu'aucun biomarqueur n'ait encore été établi. La dose réellement délivrée au patient par le nébuliseur n'est pas déterminée, de même que la caractérisation des profils pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) suite à l'inhalation.

•Les travaux de cette thèse avaient pour objectif principal d'étudier la relation PK/PD de la milrinone inhalée chez des patients souffrant d'HP qui doivent subir une chirurgie cardiaque sous CEC. L'approche utilisée reposait sur l'utilisation du ratio de la pression artérielle moyenne sur la pression artérielle pulmonaire moyenne (PAm/PAPm) comme biomarqueur PD dans l'établissement d'une relation exposition-réponse entre les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) et les aires sous la courbe de l'effet pharmacologique en fonction du temps (ASCE). Le projet de doctorat comportait deux volets: pharmaceutique et clinique.

•Le volet pharmaceutique avait comme premier objectif d'optimiser la spécificité et sensibilité de la méthode analytique pour la quantification de la milrinone plasmatique suite à son administration par voie inhalée.[3, 4] Le deuxième objectif consistait à comparer la dose inhalée déterminée *in vitro* pour deux types de nébuliseur (pneumatique ou à tamis vibrant) et à déterminer l'exposition systémique suite à l'inhalation de la milrinone chez les patients cardiaques.[5, 6]

•Le volet clinique se voulait tout d'abord de caractériser la relation PK/PD de la milrinone inhalée à l'aide du biomarqueur PD.[7] L'objectif à long terme comportant une application clinique importante était d'explorer si la réponse à la milrinone pouvait prédire une sortie difficile de la CEC lors du rétablissement de la circulation sanguine à la fin de la chirurgie cardiaque (efficacité clinique).

•Suite à l'administration de la milrinone par inhalation, les concentrations plasmatiques observées se situent à l'intérieur de l'intervalle thérapeutique. Toutefois, l'utilisation d'un nébuliseur à tamis vibrant permet d'atteindre une dose inhalée deux à trois fois supérieure et, par conséquent, une exposition systémique proportionnellement plus élevée par rapport à un nébuliseur pneumatique. Cette dose inhalée constitue une information importante utilisée lors des études PK sur la milrinone inhalée. La relation existant entre les ASCE et ASC individuelles constitue la première évidence en faveur d'une preuve de concept pour l'utilisation du ratio PAm/PAPm comme biomarqueur PD et justifie de futures études PK/PD. De plus, nos résultats suggèrent que l'amplitude maximale du ratio PAm/PAPm en réponse à la milrinone inhalée serait une covariable importante pour la prédiction du niveau de difficulté de la sortie de CEC en chirurgie cardiaque.

•**Mots-clés** : milrinone; inhalation; nébuliseur; pharmacocinétique; pharmacodynamie; hypertension pulmonaire; circulation extracorporelle; chirurgie cardiaque; patients.

Publications durant le doctorat :

- **Nguyen AQ**, Deschamps A, Varin F, Perrault LP, Denault AY: A pathophysiological approach to understanding pulmonary hypertension in cardiac surgery, *Perioperative Considerations in Cardiac Surgery*. Edited by Cuneyt Narin. Rijeka, *INTECH Open Access Publisher* 2012, pp 277-306.
- Denault AY, Haddad F, Lamarche Y, **Nguyen AQ**, Varin F, Levesque S, Shi Y, Perrault LP, Tardif JC, Lambert J. Pilot randomized controlled trial of inhaled milrinone in high-risk cardiac surgical patients. *Surgery Curr Res* 2014 Apr; 4(4): 192.
- **Nguyen AQ**, Theoret Y, Chen C, Denault AY, Varin F: High performance liquid chromatography using UV detection for the quantification of milrinone in plasma: improved sensitivity for inhalation. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2009 Mar; 877(7): 657-60.
- Gavra P, **Nguyen AQ**, Theoret Y, Litalien C, Denault AY, Varin F: A specific and sensitive HPLC-MS/MS micromethod for milrinone plasma levels determination after inhalation in cardiac patients. *Ther Drug Monit* 2014 Oct; 36(5): 663-8.
- Gavra P, **Nguyen AQ**, Beauguard N, Denault AY, Varin F: High-performance liquid chromatography assay using ultraviolet detection for urinary quantification of milrinone concentrations in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Biomed Chromatogr* 2014 Aug; 28(8): 1084-9.
- **Nguyen AQ**, Denault AY, Theoret Y, Perrault LP, Varin F: Inhaled milrinone administered in patients undergoing cardiac surgery. Part I: Inhaled dose and systemic exposure. (En préparation pour *Anesthesiology*)
- **Nguyen AQ**, Denault AY, Theoret Y, Varin F: Inhaled milrinone administered in patients undergoing cardiac surgery. Part II: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic exploration of a biomarker for the preventive effect on pulmonary hypertension associated with cardiopulmonary bypass. (En préparation pour *Anesthesiology*)