

Université de Montréal

Contribution pulmonaire à l'élimination systémique du propofol chez le patient sous anesthésie générale

par

Nadine Al-Hage Ali

Faculté de Pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des Études supérieures et post-doctorales
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise en Sciences Pharmaceutiques
(option pharmacologie)

Octobre 2014

© Nadine Al-Hage Ali, 2014

Ce mémoire intitulé:

Contribution pulmonaire à l'élimination systémique du propofol chez le patient sous anesthésie générale

Présenté par:

Nadine Al-Hage Ali

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Président Rapporteur : Julie Roy, PhD

Directrice de Recherche : France Varin, PhD

Membre de Jury : Pierre Fiset, MD

1 Résumé

Diverses études cliniques ont démontré l'existence d'un métabolisme extrahépatique du propofol. Le lieu exact de ce métabolisme n'est pas encore complètement élucidé chez l'homme. Des données chez l'animal suggèreraient que le poumon pourrait contribuer à la clairance totale du propofol. Le présent projet vise à investiguer la contribution pulmonaire à l'élimination systémique du propofol chez des patients sous anesthésie générale.

Quatorze patients de type ASA I ou II, âgés entre 35 et 70 ans, pour lesquels une chirurgie cardiaque de routine était prévue, ont été inclus dans la présente étude. Le protocole a été préalablement approuvé par le comité d'éthique et les patients ont tous donné par écrit leur consentement éclairé. Le recrutement des patients a eu lieu à l'hôpital Royal Victoria.

Le propofol a été administré en induction sous forme de bolus intraveineux, suivi d'une perfusion continue de 50 µg/kg/min. Chez un même patient, des prélèvements sanguins pré- et post pulmonaires ont été pris simultanément de l'artère radiale et de l'artère pulmonaire, sous des conditions de ventilation contrôlée ou apnéiques, dans le but de mesurer les concentrations plasmatiques du propofol.

Le gradient artério-veineux a été évalué à l'état d'équilibre afin de déterminer la contribution du poumon à l'élimination totale de propofol. Nous n'avons pas pu démontrer l'existence d'une extraction pulmonaire du propofol chez l'humain. Ceci pourrait être dû à plusieurs facteurs méthodologiques.

Mots-clés: propofol, extraction pulmonaire, poumon, interactions médicamenteuses, patient, anesthésie générale.

2 Abstract

Several clinical studies have demonstrated the existence of propofol extrahepatic metabolism. The exact nature and site of this metabolism is not fully elucidated in man, however, the lung may possibly contribute to propofol total clearance as suggested by animal findings.

In the present study, pulmonary contribution to total body elimination of propofol was investigated in patients during cardio-surgical anesthesia. Following informed consent and research ethic board approval, fourteen patients-ASA category I or II, between 35 and 70 years of age and scheduled for routine cardiac surgery were included in the present study. Patients were recruited at Royal-Victoria Hospital. At induction, propofol was administered as an intravenous bolus followed by a continuous infusion rate of 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Arterial and mixed-venous blood samples were drawn simultaneously from the radial artery and pulmonary artery catheters from patients under controlled ventilation or apneic conditions, for measurement of plasma propofol concentrations. Arterio-venous gradient was assessed under steady-state conditions to evaluate a potential contribution of the lung to the overall elimination of propofol. No statistically significant differences were found between both sampling sites, either under controlled ventilation or after a short period of apnea.

We were unable to demonstrate the existence of propofol pulmonary extraction in the lungs in humans. This might be explained by methodological factors

Keywords: propofol, pulmonary extraction, lung, drug interaction, patient, general anesthesia

3 Liste des abréviations

ACTH	Adrénocorticotropine
ADME	Absorption, distribution, métabolisme, excrétion
AIVOC	Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration
ASA	Société des anesthésistes américains
ASAI	Sujet en bonne santé
ASAI	Sujet présentant une pathologie mineure
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CAM	Concentration alvéolaire minimale
CV	Coefficient de variation
ECG	Électrocardiographie
EEG	Électro-encéphalographie
GABA	L'acide γ -aminobutyrique
HPLC	La chromatographie en phase liquide à haute performance
n	Nombre de patient
PK	Pharmacocinétique
PD	Pharmacodynamie
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SD	Écart-type
SEM	Erreur-type
SNC	Système nerveux central

$t_{1/2}$	Temps de demi-vie de distribution rapide
TFA	Acide trifluoroacétique
UGT	UDP-glucuronosyltransférase

4 Table des matières

1	Résumé	iii
2	Abstract.....	iv
3	Liste des abréviations	v
4	Table des matières	vii
5	Liste des tableaux	ix
6	Liste des figures.....	x
7	Remerciements	xii
8	Définition et type d'anesthésies.....	1
8.1	Anesthésie Générale (AG) : Stades et composantes	2
8.2	Anesthésie Générale (AG) : Déroulement clinique.....	4
8.2.1	Induction de l'AG	5
8.2.2	Maintien de l'AG.....	6
8.2.3	Réveil de l'AG.....	6
8.2.4	Conclusion.....	7
9	Agents anesthésiques utilisés lors de l'Anesthésie Générale	7
9.1	Introduction et classification des AG	7
9.2	Mécanisme d'action des AG	8
9.3	Notions générales de Pharmacocinétique (PK)/Pharmacodynamie (PD)	11
9.4	Anesthésiques Généraux administrés par inhalation.....	14
9.4.1	Historique et Classification des Anesthésiques Généraux administrés par inhalation 14	
9.4.2	PK/PD des Anesthésiques Généraux administrés par inhalation	15
9.5	Anesthésiques administrés par voie intraveineuse	17
9.5.1	Historique et classification des Anesthésiques Généraux administrés par voie intraveineuse.....	17
9.5.2	PK/PD des agents administrés par voie intraveineuse	18
10	Le propofol	24
10.1	Structure et Perspective Historique	24
10.2	Propriétés physicochimiques.....	26
10.3	Propriétés pharmacocinétiques.....	26
10.3.1	Distribution.....	27
10.3.2	Métabolisme et élimination	27
10.4	Propriétés pharmacodynamiques.....	31
10.4.1	Mécanisme d'action.....	31

10.4.2	Effets sur le système cardiovasculaire.....	33
10.4.3	Effets sur le système respiratoire.....	34
10.4.4	Effet sur le système nerveux central.....	34
10.4.5	Effets sur les autres systèmes	35
10.4.6	Toxicité.....	36
10.5	Utilisation clinique et interactions médicamenteuses	36
10.6	Positionnement thérapeutique du propofol au niveau des agents anesthésiques intraveineux.....	38
11	Considérations Générales	40
11.1	Fonctions anatomiques et métaboliques du poumon.....	41
11.2	Pontage aorto-coronarien	44
12	Objectifs de l'étude.....	48
13	Article principal.....	49
13.1	Abstract	49
13.2	Introduction	50
13.3	Materials and Methods	52
13.4	Results	55
13.5	Discussion	60
13.6	Conclusion.....	64
13.7	Reference List.....	65
14	Discussion.....	68
15	Conclusion.....	76
16	Références	78

5 Liste des tableaux

Tableau 1: Effets indésirables des anesthésiques administrés par voie intraveineuse.

Tableau 2: Interactions médicamenteuses du propofol

6 Liste des figures

Figure 1 : Composantes d'une anesthésie générale ^[5]	2
Figure 2 : Structures chimiques des anesthésiques généraux ^[17]	8
Figure 3 : Mécanismes d'action des anesthésiques généraux ^[25]	10
Figure 4 - CYP450 et contribution au métabolisme des médicaments ^[34]	13
Figure 5 : Temps contextuel. D'après les références ^{[35], [43]}	20
Figure 6 : Structure chimique du propofol: C ₁₂ H ₁₈ O.....	24
Figure 7 : Voies métaboliques du propofol	29
Figure 8 - pontage coronarien- artère radiale ^[138]	45
Figure 9 - pontage coronarien - veine saphène ^[138]	45
Figure 10 -Variations de concentrations du propofol en pré, post et durant le pontage coronarien- <i>d'après Dawson PJ et coll.</i> ^[139]	47

A Ziad, Tarek et Yasmine

7 Remerciements

Je tiens à remercier ma directrice de recherche Dr. France Varin pour sa patience, sa compréhension et son aide précieuse. Je tiens surtout à la remercier pour son support et encouragement à démarrer ma carrière.

J'aimerais également remercier Dr. Pierre Fiset pour son aide précieuse, ses explications et sa grande compassion, ainsi que toute l'équipe chirurgicale de l'Hôpital Royal Victoria pour leur assistance.

Un remerciement particulier à Madame Johanne Couture et Mme Julie Pelletier pour leurs conseils et leur aide en tout genre.

Un merci spécial à mes amis de la vie, du laboratoire, de l'Université et plus récemment mes collègues de travail, pour leur sympathie, leur encouragement et tout simplement leur présence...

Finalement, un merci des plus sentimental à mes parents, ma soeur, mon frère, mes beaux-parents, mes enfants, et à ma seconde moitié... Ziad pour leur amour, leur encouragement et surtout pour avoir cru en moi.

Merci!

8 Définition et type d'anesthésies

Le mot « anesthésie » provient du grec « aisthêsis ». Le Dictionnaire de Médecine ^[1] donne la définition suivante : « Absence ou disparition d'un ou plusieurs types de sensibilité ». Ce terme sous-entend l'abolition de toutes les sensibilités périphériques, qu'elles soient tactiles, kinesthésiques, douloureuses ou thermiques afin de permettre le déroulement normal de l'acte chirurgical. Le résultat fondamental recherché tient dans la suppression douloureuse et sensorielle liée à l'acte chirurgical.

Pour supprimer la sensibilité à la douleur, l'anesthésiste dispose de plusieurs méthodes. Il existe trois grands types d'anesthésie:^{[2] [3]}

- *l'anesthésie locale* : elle vise une région spécifique et se réalise généralement par injection d'anesthésiques locaux dans les tissus à anesthésier ;

- *l'anesthésie loco-régionale* : il s'agit de l'anesthésie du territoire desservi par un nerf ou un groupe de nerfs. On l'obtient en injectant un anesthésique local soit à proximité d'un nerf (bloc nerveux), soit en péri-médullaire (rachianesthésie si l'injection se fait au niveau du liquide céphalo-rachidien ou péridurale si l'injection se fait dans l'espace péridural); et,

- *l'anesthésie générale* : c'est un acte médical dont l'objectif principal est la suspension temporaire et réversible de la conscience et de la sensibilité douloureuse, obtenue à l'aide de médicaments administrés par voie intraveineuse et / ou par inhalation;

L'anesthésie générale est donc obtenue par des effets médicamenteux sur le système nerveux central (SNC) et ce, contrairement aux anesthésies locale et régionale qui bloquent le signal nocicepteur avant qu'il n'atteigne ce dernier.

Dans le présent mémoire, on s'intéressera surtout à l'anesthésie générale et aux agents anesthésiques qui y sont utilisés. ^{[2], [4]}

8.1 Anesthésie Générale (AG) : Stades et composantes

En pratique, l'anesthésie générale associe principalement trois effets: ^[5]

- l'analgésie
- la perte de conscience (appelée aussi hypnose) et,
- le relâchement musculaire

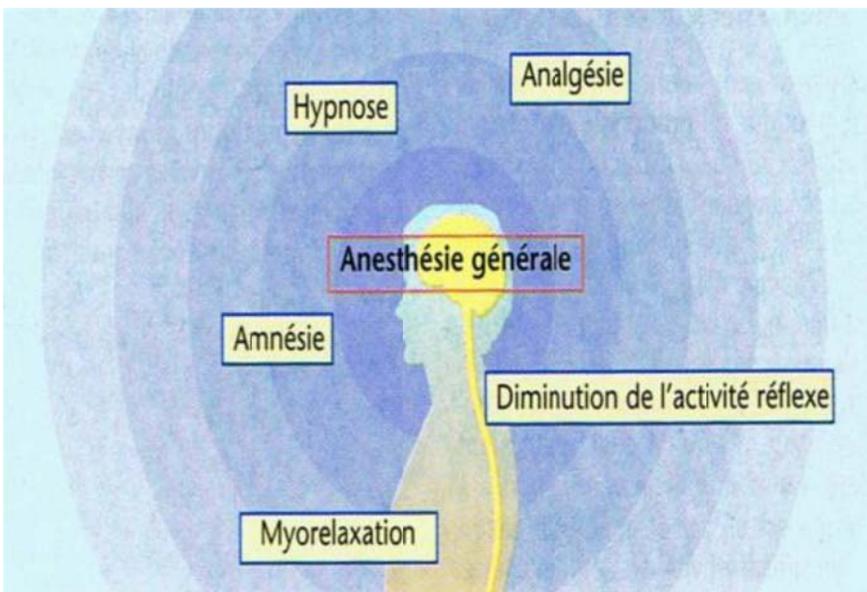


Figure 1 : Composantes d'une anesthésie générale ^[5]

Pendant la période d'anesthésie, il existe généralement une perte de mémoire complète (amnésie antérograde). L'abolition de la sensation de douleur s'accompagne de la perte des réactions volontaires et involontaires à la douleur. Ceci entraîne une diminution ou une abolition de l'activité réflexe empêchant les mouvements de défense et un freinage des fonctions végétatives (bloc sympathique). Dans les stades plus profonds d'anesthésie, on

obtient le relâchement (relaxation) des muscles striés squelettiques par limitation de l'activité motrice au niveau médullaire. ^[2]

Pour signaler le début de l'anesthésie et déterminer sa profondeur, l'anesthésiste doit s'appuyer sur une série de signes cliniques et physiques : il a fallu attendre 1937 pour que Guedel ^[6] décrive une division séquentielle de quatre stades cliniques:

Stade I: excitation volontaire, analgésie sans perte de conscience

Stade II: excitation involontaire, hypnose

Stade III: anesthésie chirurgicale, perte de conscience de sensibilité et de coordination.

Stade IV: paralysie bulbaire, perte de toute activité cérébrale.

Cependant, grâce aux techniques actuelles utilisées lors d'une anesthésie balancée, ces stades n'apparaissent plus de façon aussi caractéristique mais suivent tout de même, une évolution semblable.

Les récents progrès en anesthésie au niveau du suivi thérapeutique et de l'environnement technologique du médecin anesthésiste (i.e. surveillance électroencéphalographique (EEG) peropératoire qui permettent de bien analyser la profondeur de l'anesthésie), ainsi que l'apparition de nouveaux médicaments en anesthésie dont les propriétés pharmacocinétiques sont plus connues, ont permis une réduction importante des risques encourus au cours d'une anesthésie (i.e. le stade IV). ^[7]

Bien qu'il existe plusieurs techniques utilisées en anesthésie (i.e. anesthésie de base (un seul agent), anesthésie dissociative et anesthésie potentialisée...), l'anesthésie balancée, est la plus répandue. ^[8] Cette dernière associe le plus souvent un narcotique pour l'hypnose, un

morphinomimétique pour l'analgésie et un curare pour la myorelaxation. C'est une association de techniques et de médicaments de classes différentes à action complémentaire, additive ou synergique. L'objectif est d'obtenir les bénéfices de chaque médicament sans les effets indésirables.

Plusieurs facteurs sont à prendre en considération pour le choix du type d'anesthésie tels que l'âge, l'état de santé général du patient, la nature et la longueur de l'acte opératoire. ^[9]

Quel que soit le type choisi, l'anesthésie idéale devrait assurer la conservation de l'état général du malade (réflexes vitaux) tout en créant une analgésie complète et en présentant des conditions opératoires optimales pour le chirurgien. ^[10]

8.2 Anesthésie Générale (AG) : Déroulement clinique

La préparation à l'intervention chirurgicale est une étape primordiale précédant toute anesthésie. C'est le stade durant lequel on doit préparer le patient psychologiquement et physiologiquement. Les objectifs de la prémédication à ce stade visent à réduire l'anxiété, faciliter l'induction de l'anesthésie, bloquer certains réflexes autonomiques (nerfs vagues), diminuer les sécrétions dans les voies aériennes, ou encore produire l'amnésie. ^[11]

Généralement, on utilise:

- un vagolytique seul (i.e. atropine)
- un vagolytique associé à un neuroleptique, un barbiturique, un analgésique central ou un anxiolytique de type benzodiazépine.

La prémédication s'administre généralement par voie intramusculaire. En cas d'urgence, elle peut être administrée par voie intraveineuse directement quelques minutes avant l'anesthésie.

Pratiquement, en milieu clinique, trois étapes importantes constituent une suite logique et caractérisent le déroulement de l'anesthésie générale : l'induction, le maintien ou l'entretien et le réveil. ^{[10],[12]}

8.2.1 Induction de l'AG

La période d'induction s'étend du début de l'anesthésie jusqu'à la stabilisation du stade chirurgical. Elle peut se faire par injection intraveineuse de un ou plusieurs agents anesthésiques ou encore, à l'aide d'un agent anesthésique intraveineux associé ou complété par un anesthésique volatil (moins fréquemment utilisé pendant l'induction). ^{[10],[13]} Le choix du type d'induction (médicament, posologie, mode d'administration) dépend surtout de l'état physique du patient.

L'induction consiste à faire passer le sujet conscient, dont le réflexe protecteur est intact, à un état d'inconscience où il devient complètement dépendant de l'anesthésie. Les deux objectifs essentiels à ce stade sont la préservation de la liberté des voies aériennes et la maîtrise de la stabilité hémodynamique. Elle est généralement précédée par une administration d'oxygène à l'aide d'un masque, placé en douceur sur le visage du patient. ^[10]

Lorsque l'intubation trachéale est nécessaire, l'agent anesthésique d'induction est associé avec un bloqueur neuromusculaire de type "curare" qui entraîne une paralysie des muscles striés squelettiques. Ces derniers sont utilisés comme adjuvants lors de l'anesthésie générale pour permettre l'ouverture de la glotte, assurer une intubation endotrachéale rapide et prévenir, entre autres, un laryngospasme. L'injection de morphiniques (sufentanil, alfentanil, rémifentanil) est souvent réalisée lors de l'induction pour supprimer les réactions aux stimuli douloureux. ^{[10], [9],[13]}

8.2.2 Maintien de l'AG

C'est la période pendant laquelle l'anesthésie est maintenue au stade chirurgical de manière constante. Cette période s'étend du début de l'intervention jusqu'à la fin de l'acte chirurgical et diffère selon la durée de l'anesthésie. Il faut maintenir une dépression du Système Nerveux Central (SNC) à un niveau adéquat pendant toute la durée de l'intervention chirurgicale. Le maintien de l'anesthésie générale s'effectue soit par réinjection périodique d'agents anesthésiques intraveineux, soit par inhalation d'un anesthésique volatil. On utilise d'habitude les agents donnés par inhalation puisqu'ils contrôlent plus adéquatement la profondeur de l'anesthésie tout en étant moins coûteux. ^[10]

Pendant cette phase, l'anesthésie est complétée par un analgésique de type morphinomimétique et un myorelaxant, selon le cas. Les gaz anesthésiques administrés sont soit un mélange d'air enrichi d'oxygène ou encore un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote. Les halogénés procurent un certain degré de relâchement musculaire et d'analgésie. Ils peuvent donc être utilisés seuls pour entretenir l'anesthésie. Cependant, pour contrer leur effet hypotenseur il est habituel de les associer avec un morphinique. ^[11]

Les anesthésistes doivent surveiller les fonctions organiques tout au long de la l'anesthésie (i.e respiration, signes vitaux, activité cardiaque et oxygénation du sang pour assurer un suivi sécuritaire. ^[14]

8.2.3 Réveil de l'AG

Une fois l'intervention terminée, l'administration d'anesthésiques est cessée. La période de réveil débute dès l'arrêt de l'administration des agents anesthésiques et se poursuit jusqu'à récupération complète des réflexes de la conscience. Le réveil se définit comme le retour du contrôle autonome des fonctions vitales. Dans la salle de soins post-interventionnels (ou salle

de réveil), le patient reste sous surveillance permanente du personnel soignant spécialisé jusqu'à disparition de dépression respiratoire. ^{[15], [16]}

8.2.4 Conclusion

En conclusion, les conditions actuelles de surveillance durant l'anesthésie et la période du réveil, permettent de dépister rapidement les anomalies et de les traiter. Aussi, les complications graves de l'anesthésie, qu'elles soient cardiaques, respiratoires, neurologiques, allergiques ou infectieuses, sont devenues très rares.

En dehors des complications graves, l'anesthésie et la chirurgie sont tout de même parfois suivies d'évènements désagréables. Selon la Société Canadienne des Anesthésistes, des maux de gorges sont fréquents à cause des tubes utilisés pour assurer une respiration adéquate. Ils sont toutefois de courte durée. Les douleurs aux sites d'injection surviennent à l'occasion et disparaissent très vite. Les dommages à la dentition sont rares et facilement traitables. Des troubles de la mémoire ainsi qu'une baisse des facultés de concentration peuvent survenir dans les heures qui suivent l'anesthésie. ^[9]

9 Agents anesthésiques utilisés lors de l'Anesthésie Générale

9.1 Introduction et classification des AG

Tel que décrit auparavant, la pratique de l'anesthésie nécessite l'administration d'agents multiples au cours de ses différentes étapes. Deux grandes catégories d'anesthésiques généraux sont communément utilisées en milieu clinique : anesthésiques administrés par inhalation et anesthésiques administrés par voie intraveineuse. La [figure 2](#) présente les structures chimiques des divers agents ainsi que leur année d'introduction sur le marché Nord-Américain. On note

une extrême diversité chimique de ces produits qui exercent tous un effet réel et puissant sur le SNC.

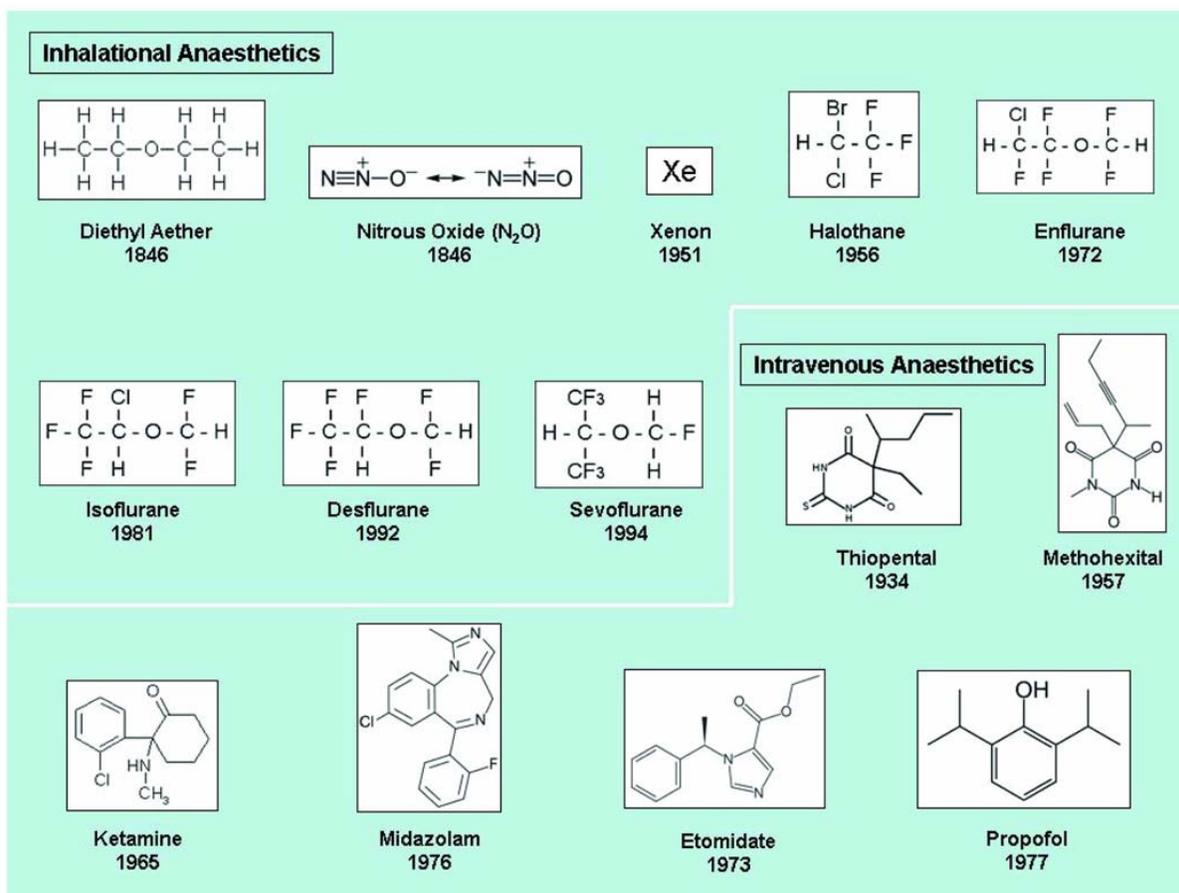


Figure 2 : Structures chimiques des anesthésiques généraux [17]

9.2 Mécanisme d'action des AG

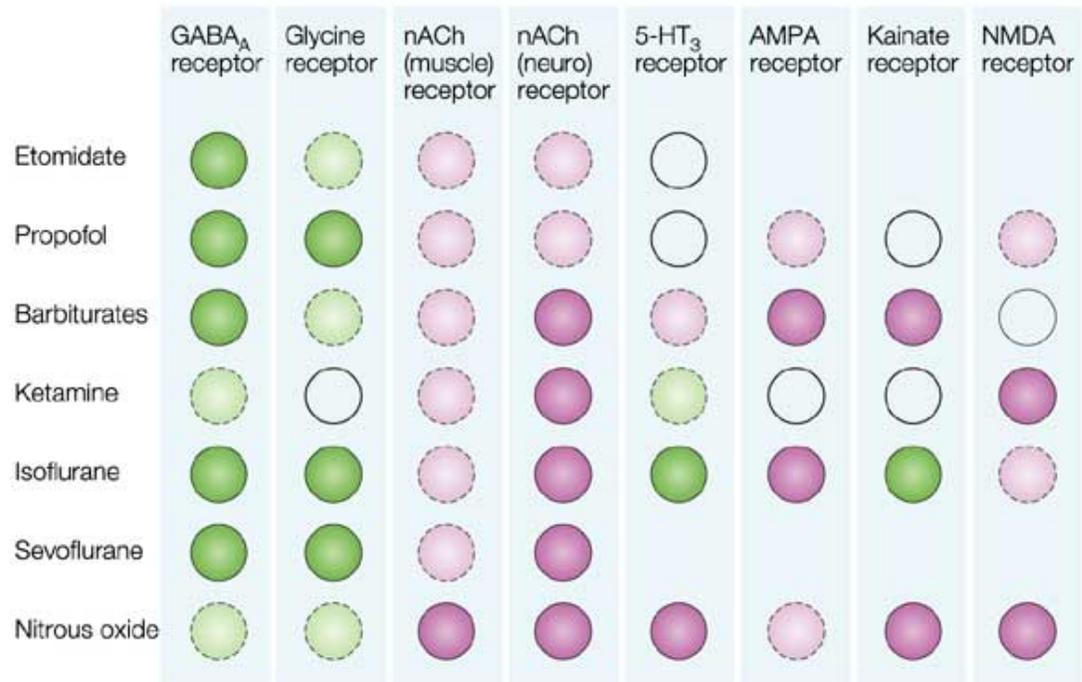
Depuis leur introduction en pratique clinique il y a environ 150 ans, et après plus de 100 ans de recherche, les sites d'action et les mécanismes moléculaires des anesthésiques au niveau du SNC sont toujours incomplètement élucidés. Aujourd'hui encore, il est particulièrement complexe d'expliquer comment des agents si différents sur le plan de la structure chimique peuvent induire une anesthésie. [18] L'apport de nouvelles techniques d'investigation a tout de

même permis de réaliser des progrès tangibles dans la compréhension intime de ces mécanismes d'action. ^{[18], [19]}

Les premières théories des mécanismes d'action des anesthésiques qui ont été proposés sont fondées sur des actions non spécifiques des anesthésiques au niveau des phospholipides membranaires. La plus connue est basée sur la loi de Meyer et Overton ^[20] qui stipule que la puissance d'un anesthésique augmente avec sa lipophilie.

A l'heure actuelle, les théories lipidiques non spécifiques de l'anesthésie, sont atténués ^[21] au profit de théories « protéiques » hautement spécifiques. En utilisant des techniques d'investigation neurobiologique sophistiquées telle que la méthode « patch-clamp », qui permet d'enregistrer en temps réel l'activité d'un seul canal ionique et d'étudier spécifiquement les effets de chaque molécule sur les récepteurs, on a pu établir que les anesthésiques agissent sur la transmission synaptique. ^{[22] [23]} Plus précisément, on confirme aujourd'hui que les anesthésiques agissent au niveau du cerveau en intervenant de façon sélective avec un nombre défini de cibles moléculaires au niveau des synapses. ^[24]

La **Figure 3** illustre que la grande majorité des anesthésiques -qu'ils soient donnés par voie intraveineuse ou par inhalation- à des concentrations adéquates permettant l'hypnose, renforcent la transmission inhibitrice (GABAergique) et/ou bloquent la transmission excitatrice (glutamatergique, cholinergique), L'acide γ -aminobutyrique (GABA) est le neurotransmetteur le plus important dans le système nerveux central des vertébrés.



Nature Reviews | Neuroscience

Figure 3 : Mécanismes d'action des anesthésiques généraux ^[25]

Vert : stimulation (cercle hachuré représente un mécanisme incertain)

Mauve : inhibition (cercle hachuré représente un mécanisme incertain)

Plus particulièrement, on sait aujourd'hui que la plupart des agents inhalés renforcent la fonction du récepteur GABA_A (**Figure 3**). Ils augmentent de façon extrêmement efficace l'ouverture du canal aux ions chlore qui est couplé au récepteur GABA_A et majorent ainsi la transmission inhibitrice aussi bien au niveau synaptique qu'extra-synaptique. ^[26]

Conformément à la théorie d'occupation des récepteurs ^[27] (qui stipule que la réponse d'un agoniste est directement proportionnelle au pourcentage de récepteurs occupés par une concentration donnée du ligand), l'anesthésie survient lorsqu'un certain nombre de sites d'action dans le système nerveux est bloqué à une concentration donnée, et se maintient

lorsqu'on conserve la même concentration alvéolaire, et donc tissulaire. Ils nécessitent une intervention hémodynamique et la prise en charge d'une ventilation artificielle étant donné qu'ils dépriment toute activité cérébrale, thermorégulatrice, ventilatoire et hormonale. [28] [29]

Pour les agents intraveineux, la majorité des agents intraveineux, y compris le propofol et l'étomidate mais à l'exception de la kétamine (qui agit en bloquant les récepteurs du glutamate [30]) modulent sélectivement le récepteur GABA_A (**Figure 3**) en augmentant et en prolongeant la liaison du GABA libéré à partir des terminaisons présynaptiques. Ils augmentent ainsi la durée d'ouverture du canal chlore couplé au récepteur GABA_A. [30] De plus fortes concentrations, peuvent également ouvrir le récepteur GABA_A en l'absence du neurotransmetteur

9.3 Notions générales de Pharmacocinétique (PK)/Pharmacodynamie (PD)

Pour assurer un déroulement sécuritaire de l'anesthésie, il faut maîtriser les concepts pharmacologiques des divers médicaments qui entrent en jeu. Les facteurs gouvernant leur administration simultanée sont d'ailleurs des plus complexes. En plus des impératifs liés à la pharmacocinétique de ces derniers, d'autres considérations liées à l'état physiopathologique du patient ainsi qu'à l'intervention en tant que telle, s'avèrent d'égale importance. Des moyens efficaces de ventilation, d'oxygénation et de réanimation doivent être assurés en tout temps le long d'une anesthésie. [31],[32]

Avant de détailler les caractéristiques de chaque classe des Anesthésiques Généraux et pour introduire certaines notions qui seront discutés dans les sections suivantes, un aperçu général de notions de PK/PD est présenté ci-dessous:

La pharmacologie est l'étude des interactions entre les substances actives et l'organisme. La pharmacologie actuelle se divise en plusieurs branches entre autre la pharmacodynamie (PD) et la pharmacocinétique (PK).

La PD étudie les effets biologiques ou physiologiques d'un médicament dans l'organisme et les mécanismes moléculaires par lesquels ces effets sont produits. Pour qu'un médicament agisse il faut qu'il parvienne à sa cible et qu'il s'y fixe. L'affinité d'un médicament pour le récepteur (qui peut se trouver à l'intérieur des cellules ou encore sur les membranes cellulaires) détermine son action spécifique. L'activité d'un médicament est dose-dépendante, mais aussi temps-dépendante puisque la liaison aux récepteurs est sujette à plusieurs variations au cours du temps (i.e. changements de configuration, antagoniste etc.) ^[33]

La pharmacocinétique (PK) étudie le devenir de cette molécule bioactive dans l'organisme, depuis son absorption jusqu'à son élimination en passant par sa biotransformation.

Une fois dans l'organisme, les médicaments font l'objet de l'ADME :

- L'**A**bsorption : c'est le processus par lequel le médicament passe de son site d'administration à la circulation générale (i.e. absorption intestinale, gastrique)
- La **D**istribution : c'est le processus qui décrit le transfert réversible des substances vers les organes du corps. Plusieurs facteurs, dont la liaison aux protéines, les caractères physicochimiques des médicaments et des tissus ainsi que le débit sanguin de l'organe peuvent influencer la distribution.
- Le **M**étabolisme ou biotransformation : c'est un processus dynamique et irréversible par lequel une modification de la structure chimique d'un médicament est effectuée principalement par les systèmes enzymatiques de l'organisme. Elle est considérée

comme une voie d'épuration puisqu'il s'agit d'une modification métabolique qui transforme les xénobiotiques en composés moins lipophiles, facilitant ainsi leur élimination.

Et

L'Élimination : c'est le processus par lequel le principe actif est expulsé hors de l'organisme. L'élimination des médicaments se fait donc par excrétion (i.e. bile, rein, poumons pour les halogénés et substances volatils) ou après biotransformation.

La plupart des molécules subissent un métabolisme hépatique de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse) par les enzymes du cytochrome P450 (**Figure 4**). Ce métabolisme conduit à des molécules plus polaires qui sont ensuite soit directement éliminées par le rein soit, le plus souvent, conjuguées par l'intermédiaire de l'UDP-glucuronosyltransférase (UGT). C'est le métabolisme de phase II. [19]

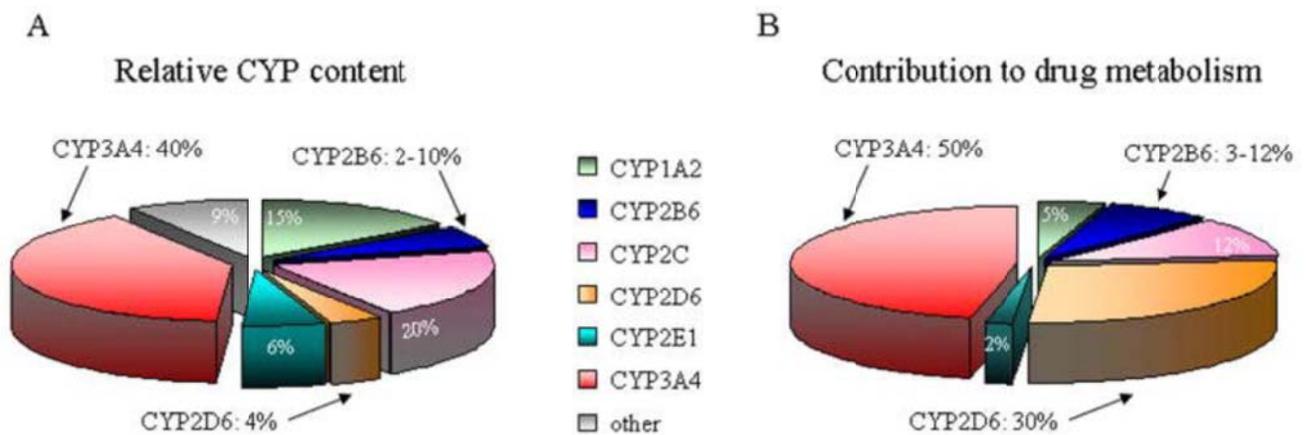


Figure 4- CYP450 et contribution au métabolisme des médicaments [34]

La **Figure 4** démontre l'abondance relative du cytochrome P450 dans le foie (A) et la contribution des principaux isoformes au métabolisme des médicaments (B).

En PK, les pharmacologues se réfèrent à des paramètres comme la clairance (volume virtuel épuré par unité de temps) ou le volume de distribution. Ces derniers étant moins transposables en milieu anesthésique, les anesthésistes sont plus intéressés par le temps et les vitesses: vitesse pour atteindre le site d'action ou vitesse d'élimination, Ce qui compte avant tout, pour un anesthésiste, c'est de savoir si le malade va pouvoir s'endormir ou se réveiller rapidement. En effet, le concept de demi-vie d'élimination (i.e. temps nécessaire pour que la concentration d'une substance donnée diminue de moitié dans l'organisme; c'est aussi un paramètre important pour déterminer la fréquence d'administration d'un médicament) et de volume de distribution ne permettent pas de rendre compte efficacement de tous les effets cliniques d'une substance surtout à cause des transferts entre les compartiments périphériques et le compartiment central. La notion de demi-vie contextuelle (ou encore *context-sensitive half life*) proposé par Hugues et coll. ^[35] est plus adaptée puisqu'elle décrit le temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration d'une substance **perfusée en continu** pour maintenir un taux circulant constant.

9.4 Anesthésiques Généraux administrés par inhalation

9.4.1 Historique et Classification des Anesthésiques Généraux administrés par inhalation

L'anesthésie inhalatrice demeure encore une pratique anesthésique très répandue malgré l'intérêt croissant à l'anesthésie intraveineuse. ^[36] C'est au XIXème siècle que l'anesthésie générale par inhalation fait ses débuts avec le protoxyde d'azote et l'éther (alors utilisés en dentisterie), ou encore avec le chloroforme utilisé de façon limitée durant les accouchements.

Les anesthésiques volatils peuvent exister sous deux formes: 1) gaz non halogénés tel que le protoxyde d'azote (N₂O), un agent de faible puissance administré sous forme de mélange 50-70% avec de l'oxygène; 2) vapeur anesthésiques (halogénés). La famille des halogénés comprend l'enflurane, l'isoflurane et le desflurane (méthyléthyléthers), le sévoflurane (isopropyléther) et l'halothane (alcane).^[28] Ils sont ainsi appelés parce qu'ils contiennent au moins un halogène (i.e. fluor, chlore, brome). C'est cet atome qui détermine la solubilité dans le sang et affecte la cinétique de ces agents.^[12] Ils sont plus puissants et de ce fait utilisés à des concentrations inférieures.

Ces derniers sont dispensés sous forme liquide et nécessitent l'utilisation d'évaporateurs dédiés à chaque agent pour délivrer des concentrations précises de vapeur. L'administration par voie pulmonaire requiert donc un appareillage complexe assurant le contrôle du mélange gazeux inhalé de même qu'un système complet de monitoring des différents paramètres physiologiques du patient.^{[37] [29]}

9.4.2 PK/PD des Anesthésiques Généraux administrés par inhalation

9.4.2.1 PK des Anesthésiques Généraux administrés par inhalation

La cinétique des agents volatiles est complexe. Il existe plusieurs étapes entre leur administration et l'apparition d'un effet au niveau du cerveau, l'organe cible. Une fois le gaz rendu dans les alvéoles, une partie est absorbée par la circulation pulmonaire. En raison de leur solubilité, une captation tissulaire très importante survient au début de l'inhalation et empêche la concentration alvéolaire d'augmenter rapidement. La croissance de la concentration alvéolaire des agents inhalés est d'autant plus rapide que leur coefficient de partage sang/gaz

(coefficient de solubilité d'Ostwald) est faible. ^[38] Une fois l'agent absorbé dans le sang, il quitte le poumon pour se distribuer dans les divers tissus. Le cerveau, quoiqu'un petit compartiment, est bien perfusé et l'équilibre entre les concentrations cérébrale et alvéolaire se fait très rapidement. Pendant la phase de maintien de l'anesthésie, les pressions partielles alvéolaire et cérébrale sont égales. La surveillance de la concentration post-expiratoire, qui reflète la concentration alvéolaire, permet d'évaluer la profondeur de l'anesthésie.

Les anesthésiques inhalés sont pour la grande majorité, rejetés inchangés par une voie pulmonaire et aussi à travers la peau et les muqueuses. Seule une faible partie est métabolisée. Une fraction variable de la dose absorbée est métabolisée principalement par le foie et, dans une plus faible proportion, par d'autres organes comme le tube digestif, la peau et les reins. Le métabolisme hépatique lui-même est très faible (2-5% pour le sévoflurane ; 0,02% pour le desflurane). Le cytochrome P450 est le principal acteur, en particulier l'isoforme 2E1 qui dégrade les éthers halogénés. L'halothane et les éthers halogénés, à l'exception du sévoflurane produisent de l'acide trifluoroacétique (TFA). ^{[18], [19]} L'élimination des anesthésiques volatils s'effectue essentiellement par voie pulmonaire et dépend des mêmes facteurs que leur captation.

9.4.2.2 Effets pharmacodynamiques (PD) des Anesthésiques Généraux inhalés

Les halogénés possèdent des effets pharmacodynamiques à plusieurs niveaux affectant le système cardiovasculaire, système respiratoire et le SNC. Un concept important qui aide à estimer la puissance des différents halogènes ainsi qu'à évaluer sur différents organes est la concentration alvéolaire minimale ou « CAM » définie comme la concentration alvéolaire

minimale d'un agent d'inhalation qui prévient une réponse motrice à un stimulus nociceptif standard (ex. incision chirurgicale) chez 50% des sujets. ^[39] La CAM influence ainsi le choix d'utilisation lors de l'intervention et est susceptible de varier selon plusieurs facteurs dont l'âge, la température, la prise d'autres médicaments mais sert généralement d'indicateur et de repère.

Parmi les plus importants effets PD, tous les halogénés présentent une diminution dose dépendante de la pression artérielle moyenne. ^[40] Ils sont également des déprimeurs respiratoires. ^[41] et sont responsable d'une chute du volume courant et d'une élévation de la fréquence respiratoire et augmentent la fréquence cardiaque.

Gronert et coll. ^[42] décrivent que les halogénés même les plus récents peuvent induire une crise d'hyperthermie maligne chez les sujets prédisposés.

Pratiquement en clinique, les agents anesthésiques administrés par voie pulmonaire sont extrêmement maniables et sont utilisés dès l'induction anesthésique (au masque, chez l'enfant notamment), ou encore en entretien de l'anesthésie. Ils induisent rapidement une anesthésie générale et le réveil est tout aussi rapide.

9.5 Anesthésiques administrés par voie intraveineuse

9.5.1 Historique et classification des Anesthésiques Généraux administrés par voie intraveineuse

Les grandes familles des agents anesthésiques intraveineux sont: les barbituriques d'action rapide (thiopental, méthohexital), les composés de type midazolé (étomidate), dérivé de la phencyclidine (kétamine) et le phénolique (propofol). D'autres agents administrés par voie intraveineuse produisent un état de sédation plus ou moins prononcé et sont éventuellement

utilisés comme adjuvants aux agents précédents: il s'agit des benzodiazépines (diazépam, flunitrazepam et plus récemment midazolam).

L'anesthésie intraveineuse moderne a débuté en 1934 avec l'introduction du thiopental en pratique clinique. Ce n'est que 18 ans plus tard qu'on introduisit un deuxième agent faisant également partie de la famille des barbituriques: le thiamylal. Ce dernier fut ensuite suivi par le méthohexital. Depuis lors, huit autres agents non barbituriques furent introduits sur le marché dont le propofol en 1977.

9.5.2 PK/PD des agents administrés par voie intraveineuse

9.5.2.1 PK des Anesthésiques Généraux intraveineux

Comme pour les anesthésiques volatils, l'effet pharmacologique désiré est obtenu lorsque la concentration active du médicament atteint le niveau du site d'action: le cerveau. Utilisés par voie intraveineuse, la biodisponibilité de ces anesthésiques est par conséquent totale.

Une fois injectés dans la circulation, ils se distribuent dans les différents tissus de l'organisme, ce qui s'accompagne d'une diminution de leur concentration dans le sang.

Au cours de l'étape de distribution, l'agent atteint son site d'action, certes, mais également d'autres organes générant parfois des effets secondaires. En anesthésie, la distribution revêt une importance particulière, car c'est elle qui est à l'origine des variations les plus rapides de la concentration plasmatique de l'agent anesthésique, et donc de la quantité de l'agent pouvant atteindre le site d'action appelé également biophase.

Pour exercer leur action anesthésique, les agents doivent d'abord être miscibles dans le plasma. Ils doivent également être partiellement non ionisés et liposolubles afin de traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE). Le taux de transfert au niveau du cerveau dépendra également du

degré de liaison aux protéines plasmatiques, du flot sanguin cérébral, et de sa vitesse d'injection (gradient de concentration transmembranaire). ^{[18], [19]}

Pour la plupart des anesthésiques intraveineux, le métabolisme est essentiellement hépatique (réactions de phase I et II) et leur élimination est principalement rénale (sous formes métabolisés ou sous forme inchangée) ainsi que fécale. Les proportions varient d'un agent à l'autre. ^[19]

Tel que décrit auparavant à la **section 9.1**, le temps de demi-vie contextuelle est un paramètre essentiellement cinétique. Il apporte une notion particulièrement importante en anesthésie depuis la disponibilité de dispositifs de perfusion continue des médicaments. La **Figure 5** représente le temps de demi-vie contextuel de différents agents IV en fonction du temps. La demi-vie contextuelle est le délai (en minutes) nécessaire pour observer une diminution de 50 % de la concentration de l'agent anesthésique à l'arrêt d'une perfusion de durée déterminée. Ce délai est corrélé à la durée de perfusion, ce qui traduit l'existence de phénomènes d'accumulation. Quelle que soit la durée de la perfusion, la demi-vie contextuelle du propofol est inférieure à celle du thiopental et du midazolam. ^[43]

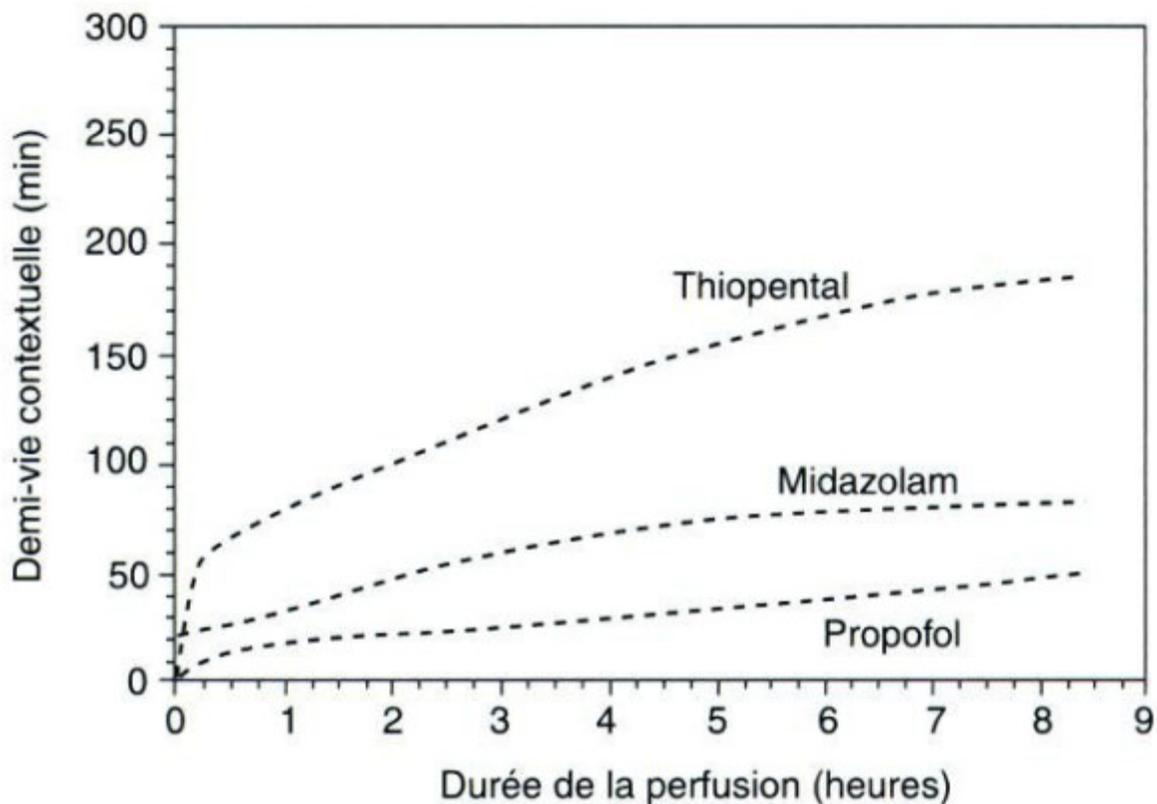


Figure 5 : Temps contextuel. D'après les références ^{[35], [43]} (<http://urgencetaysir.over-blog.com/article-utilisation-pratique-de-propofol-62103344.html>)

9.5.2.2 Effets pharmacodynamiques (PD) des Anesthésiques Généraux intraveineux

La pharmacodynamie est la relation entre la concentration du médicament et son effet pharmacologique. L'importance d'assurer un contrôle précis des différentes composantes de l'anesthésie, a imposé une analyse approfondie des relations concentration/effet, frontière entre la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.

Pour les anesthésiques intraveineux, il existe un décalage, appelé hystérèse anti-horaire, entre les concentrations sanguines et l'effet observé. Ce retard est dû au délai dans l'atteinte d'un

équilibre entre la concentration sanguine et celle de la biophase, responsable de l'effet clinique. A titre d'exemple, après une injection en bolus, le pic d'effet cérébral du propofol s'observe entre la 2ème et la 3ème minute. ^[43] Ce délai d'équilibre (constante de vitesse de transfert, k_{e0}) entre le compartiment central et un espace virtuel ou compartiment d'effet est estimé mathématiquement. Il nécessite d'avoir choisi une mesure pharmacodynamique (i.e.. le profil temporel des mesures (EEG)) qui sera reliée au profil des concentrations plasmatiques et permettra de prédire l'évolution des concentrations des agents anesthésiques au niveau de la biophase. ^[44]

Le tableau suivant illustre les propriétés pharmacodynamiques les plus souvent rencontrées avec les anesthésiques intraveineux : ^{[39] [45]}

Tableau 1 : Effets indésirables des anesthésiques administrés par voie intraveineuse.

sédation résiduelle	thiopental, kétamine
signes post-anesthésie	propofol (céphalées), thiopental (vertiges), kétamine (hallucinations, réveil agité, gueule de bois)
dépression respiratoire	thiopental, propofol
signes bronchiques	thiopental, kétamine (laryngospasme), propofol (toux), thiopental (hoquet)
dépression cardiocirculatoire	propofol, thiopental
stimulation cardiocirculatoire	kétamine (tachycardie)
signes neuropsychiatriques	propofol (avances amoureuses, convulsions), étomidate (myoclonies), kétamine (nystagmus)
douleur au site d'injection	propofol, étomidate, méthohéxital
libération d'histamine	tous sauf étomidate

Bien connaître la pharmacodynamie et la manière de contrer les effets indésirables de chaque médicament est essentiel pour augmenter le profil sécuritaire. Le choix des agents anesthésiques les plus appropriés est fondamental pour assurer la meilleure stabilité hémodynamique des patients au cours de la chirurgie.

La compréhension du PK/PD des anesthésiques intraveineux a permis l'application de l'Anesthésie Totale Intraveineuse (TIVA) qui a permis de réaliser l'induction et le maintien de l'AG sans recours aux anesthésiques par inhalation. Depuis quelques années, suite à l'évolution des modèles pharmacocinétiques et une compréhension plus approfondie des applications PK/PD une nouvelle modalité d'administration est apparue, l'Anesthésie Intra-Veineuse

à Objectif de Concentration (AIVOC). L'AIVOC va permettre une meilleure confiance dans le

profondeur de l'anesthésie. Elle s'est essentiellement développée avec le propofol mais s'est également étendue aux opiacés utilisés lors de l'anesthésie (comme le sufentanil) et aux bloqueurs neuromusculaires. Proposée en 1968 par Krüger-Theimer ^[46], ce concept est une modalité d'administration des anesthésiques intraveineux fondée sur une simulation pharmacocinétique et pharmacodynamique en temps réel. Tout comme pour le suivi du degré d'anesthésie par inhalation, son but est de contrôler des concentrations théoriques de l'anesthésique dans le plasma et la biophase assurant ainsi un suivi individualisé permettant de contrôler la profondeur d'anesthésie selon le type de chirurgie. ^{[18],[19]}

En conclusion, les anesthésiques intraveineux se distinguent entre eux par leurs effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sur les systèmes nerveux, respiratoire et cardio vasculaire. Ce sont ces propriétés entre autres, qui dicteront leur utilisation clinique. Ils sont surtout utilisés en induction mais peuvent être également utilisés pour le maintien ou l'entretien de l'anesthésie. Il existerait toujours des situations cliniques, en particulier les urgences, qui nécessiteront le choix judicieux d'un agent intraveineux pour l'anesthésie. Un agent idéal posséderait une action réversible, contrôlable et prévisible ainsi qu'un index thérapeutique élevé et une faible incidence d'effets secondaires.

La section suivante discute de l'anesthésique intraveineux de principal intérêt pour ce mémoire: le propofol. Elle permettra, en détaillant son profil pharmacologique, de distinguer toutes les implications à considérer lors du choix d'un anesthésique intraveineux

10 Le propofol

10.1 Structure et Perspective Historique

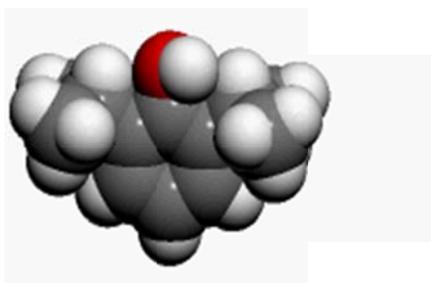
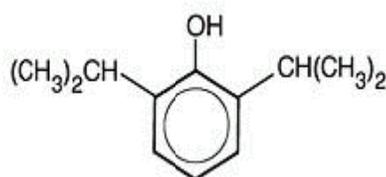


Figure 6 : Structure chimique du propofol: C₁₂H₁₈O

(http://www.theodora.com/drugs/diprivan_injectable_emulsion_astazeneca.html)

Le propofol, (2,6-diisopropyl phénol) est un phénol sur lequel sont attachés deux groupes radicaux propyl en position 2 et 6 (**Figure 6**), l'empêchant ainsi d'être toxique lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. [47],[41],[48]

James et Glenn [49] sont les premiers à pouvoir décrire une activité anesthésique du propofol.

Les premières épreuves cliniques furent conduites en Belgique, et sa première utilisation

clinique fût en 1977. (Son nom de marque "Diprivan" est basé sur le DI-d'ordre-isopropyle et IV-anesthésique). Il est utilisé en Europe depuis plusieurs années en médecine humaine mais n'a été commercialisé aux États-Unis et au Canada qu'en 1989.

Le propofol a été développé par la compagnie ICI Pharmaceuticals (Mackelsfield, Angleterre). Connaissant les limites ainsi que les avantages des agents anesthésiques se trouvant alors sur le marché, l'objectif était de développer un nouvel agent qui s'approcherait des conditions idéales (i.e. induction et réveil rapides). Les investigateurs désiraient un agent qui pourrait être utilisé aussi bien pour l'induction que le maintien de l'anesthésie et ne causant naturellement qu'un minimum d'effets secondaires. Parmi les nombreux substituts du phénol qui possédaient des activités hypnotiques, le propofol détint alors les conditions du meilleur candidat.

Il présente cependant un inconvénient majeur: il est hautement insoluble dans l'eau et doit en conséquence être formulé dans un solvant organique. La préparation initiale, très peu hydrosoluble, a d'abord été présentée sous forme de solution (solvant) Cremophor El (BASF aktiengesellschaft), dans 16% Cremophor El. C'est justement avec cette formulation initiale administrée par voie intraveineuse qu'on a démontré l'activité anesthésique du propofol lors d'essais pré-cliniques ^[50] aussi bien que chez les humains. ^[51] Toutefois, d'importantes réactions anaphylactiques ont été rapportées et ont nécessité le remplacement de cette formulation par une autre émulsion lipidique possédant les mêmes caractéristiques pharmacologiques et hémodynamiques. ^[52]

De nos jours, Diprivan® se présente sous forme injectable de propofol à 1:1 (poids:volume) (Intralipi®) 10%, Kabi Pharmacia). Les ampoules contiennent 200 mg /20 mL (1 %) du principe actif dans une émulsion lipidique contenant 10 % d'huile de soja, 1,2 % de phosphatidides de l'oeuf et 2,25 % de glycérol.

Le caractère lipidique de l'émulsion du propofol et l'absence d'agent de conservation entraîne un risque réel de colonisation microbienne. Sa manipulation doit donc s'effectuer avec de grandes précautions d'asepsie et l'émulsion doit être utilisée dans les 6 heures suivant sa préparation hors de son flacon. [53], [54]

10.2 Propriétés physicochimiques

La solution de propofol est incolore, très peu soluble dans l'eau. Le groupement benzène ainsi que les groupements isopropyl lui confèrent une grande liposolubilité. Ceci s'explique par la valeur élevée de son coefficient de partage Octanol / eau ($\log P = 4,16$). Son poids moléculaire est de 178 Da. Avec un pKa de 11, le propofol est essentiellement ionisé au pH physiologique. [54]

10.3 Propriétés pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique du propofol a été décrit à l'aide d'un modèle ouvert à trois compartiments. [55], [56]. Suite à un bolus intraveineux on note: (1) une distribution rapide du compartiment sanguin vers les tissus (courte demi vie de distribution de 1.8 à 8.3 minutes; (2) une clairance métabolique élevée (demi-vie beta de 34 à 66 min) et, (3) une élimination finale lente des tissus mal irrigués (demi-vie terminale de 184 à 480 min).

La biodisponibilité du propofol est complète puisque ce dernier ne peut s'administrer que par voie intraveineuse et pénètre directement dans la voie sanguine. ^[57] Une fois dans le compartiment sanguin, les deux principaux facteurs qui régissent l'ampleur de sa distribution aux organes cibles sont le degré de liaison aux protéines plasmatiques et la facilité avec laquelle il traverse les membranes biologiques. ^[58]

10.3.1 Distribution

Le propofol une fois injecté quitte son émulsion pour se lier aux protéines sériques (45% aux protéines plasmatiques et 51% aux érythrocytes). Parmi les protéines plasmatiques, il se lie principalement à l'albumine (95%) et à une échelle moindre à l'acide alpha-1-glycoprotéine. ^[8] ^[59] Une anémie importante va, de ce fait, augmenter la fraction libre du médicament et l'effet du propofol. ^[60] Étant très lipophile, le propofol traverse facilement la barrière foeto-placentaire ^[61] et pénètre rapidement la BHE. ^[62] Il se distribue extensivement dans l'organisme, l'affinité pour les protéines tissulaires étant probablement plus forte que celle des protéines plasmatiques. ^[54] Suite à sa distribution rapide durant une à 8 minutes, le volume de distribution à l'état d'équilibre varie de 2.14 à 14.28 L/kg. ^[63]

10.3.2 Métabolisme et élimination

Le métabolisme du propofol est d'un intérêt particulier, surtout qu'il n'est pas complètement élucidé, et ouvre encore les portes à plusieurs investigations.

Le propofol subit une hydroxylation (réaction de phase I) du cycle aromatique pour donner naissance à un autre composé phénolique, le 2,6 diisopropyl-1,4 quinol (appelé quinol par

convention), qui possède le tiers de l'activité du propofol et dont les conjugués sont probablement inactifs. ^[64] Parmi les isoenzymes du CYP 450 présents chez l'homme, l'isoforme 2C9 s'avère le plus important dans le métabolisme du propofol. ^[65] Il est responsable d'au moins 50 % du métabolisme oxydatif, en particulier à faibles concentrations de substrat. D'autres essais cliniques ^[66] suggèrent que le CYP 2B6 jouerait également un rôle majeur étant donné son activité enzymatique et son abondance relative. D'autres isoformes (2A6, 2C8, 2C10, 2C19 et 1A2) interviendraient à concentrations élevées de substrat. ^[67]

Les principales voies de métabolisme de la phase II du propofol sont la glucurono-conjugaison et la sulfatation. ^{[68], [69]} Favetta et coll. ^[70] identifient les métabolites suivants comme les métabolites principaux du propofol et déterminent leur proportion approximative dans l'urine de patients (sur une durée de 24 h) (**Figure 7**)

- Le glucuronide de propofol (PG); 62%
- Les conjugués 1 et 4 glucuronide du 2,6-diisopropyl 1,4 quinol (1QG et 4QG); 18% et 13%, respectivement.
- Le conjugué 4-sulphate du 2,6-diisopropyl 1,4 quinol (4-QS); 7%

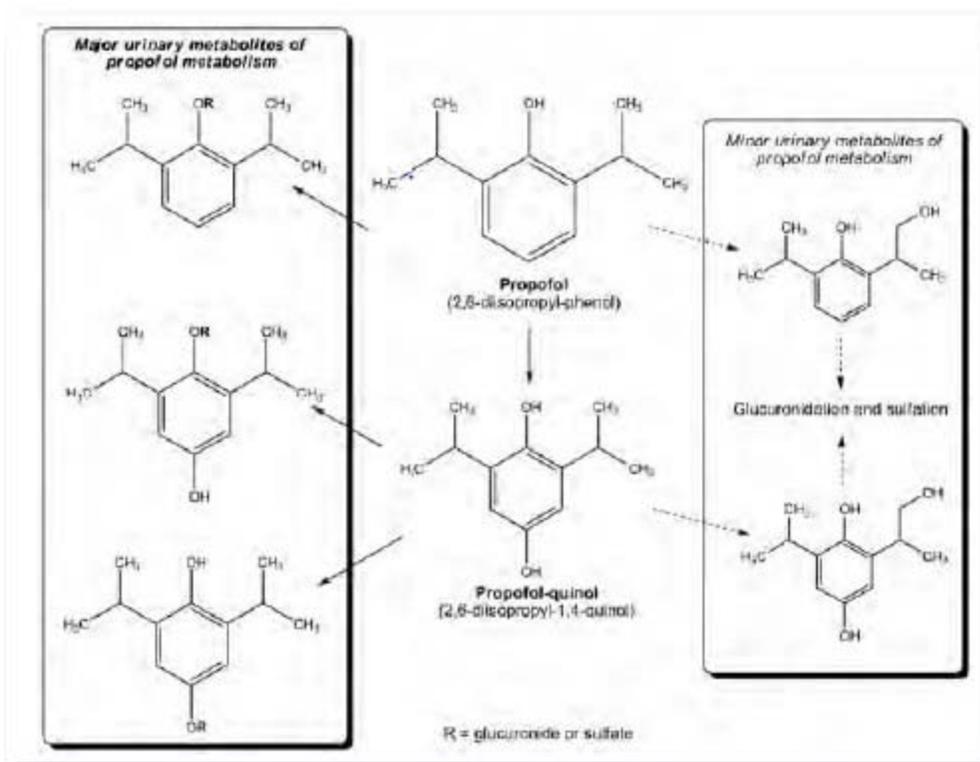


Figure 7: Voies métaboliques du propofol^[70]

La clairance plasmatique du propofol est débit-dépendante.^[71] Par conséquent, il possède un coefficient d'extraction hépatique élevé et son métabolisme est limité par le débit hépatique.^[72] En dépit de la contribution essentielle du foie, la clairance plasmatique totale est supérieure au débit sanguin hépatique suggérant ainsi l'existence d'autres voies d'élimination pour le propofol.^[73] En effet, on a rapporté l'existence de métabolites du propofol dans l'urine de patients souffrant d'insuffisance hépatique ou encore en phase anhépatique chez des patients subissant une transplantation du foie.^[74] Les paramètres pharmacocinétiques sont similaires chez l'insuffisant hépatique comparativement au volontaire sain.^[75] Ceci suggérerait l'existence d'une voie extrahépatique compensatoire.

Les études cherchant à démontrer une contribution de certains organes/tissus au métabolisme extra-hépatique ciblent en premier les organes recevant une proportion significative du débit cardiaque, comme c'est le cas du poumon. Il a été suggéré que le poumon constituerait une voie métabolique probable pour le propofol chez le mouton ^[76] ainsi que chez le rat ^[77] (avec un coefficient d'extraction de 0.1%). Ces études ont soulevé alors des points d'interrogation quant à la possible contribution du poumon dans le métabolisme du propofol chez l'homme. L'existence de cette voie chez l'humain a été démontrée pour le salbutamol mais reste à l'être pour le propofol. ^{[78], [79]} Les propriétés métaboliques du poumon seront traitées de façon plus détaillée dans une section ultérieure de ce mémoire.

D'autre part, des études *in vitro* suggèrent que d'autres organes, comme le rein et l'intestin ^{[80], [81]} pourraient également contribuer au métabolisme extra-hépatique du propofol. De plus récentes études, ^{[81],[82]} démontrent une excrétion rénale du propofol et de ses métabolites avec un coefficient d'extraction de l'ordre de 0.6 à 0.7%.

En suivant le devenir d'une dose radioactive de propofol dans laquelle l'un des groupements isopropyl est marqué au carbone, 88% de la dose se retrouve dans l'urine avec moins de 0.3% sous forme inchangée, le reste se présente sous forme de métabolites conjugués polaires. Seulement 2% de la dose se retrouve dans les fèces, suggérant ainsi une faible contribution biliaire à l'excrétion du propofol et/ou de ses métabolites. ^{[68], [69]} On note également qu'au

cours des perfusions de longue durée, une coloration verte des urines peut apparaître, provoquée par un des métabolites du propofol (dérivé quinol). [83]

En conclusion, il est à noter qu'à l'état d'équilibre, une grande variabilité interindividuelle des paramètres cinétiques et des concentrations plasmatiques est observée chez l'homme ainsi que chez certaines espèces animales. [51] Plusieurs facteurs dont l'âge, le poids, les interactions médicamenteuses ainsi que diverses conditions médicales modifient la pharmacocinétique du propofol.

L'âge est l'un des facteurs les plus importants : on a remarqué une sensibilité accrue au propofol chez les patients plus âgés et la dose devrait en conséquence être ajustée. La clairance du médicament serait diminuée, probablement à cause de la réduction du débit sanguin hépatique observée chez la personne âgée, [84] avec augmentation de la demi-vie du propofol. L'obésité et le sexe ne semblent avoir aucune influence significative sur les paramètres pharmacocinétiques. [85], [73]

10.4 Propriétés pharmacodynamiques

10.4.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du propofol reste à préciser. Tout comme les autres anesthésiques, son mécanisme est complexe suite aux interactions au niveau des différents sites d'action impliqués. Le site d'action du propofol est différent de celui des benzodiazépines et des barbituriques. [86] Depuis la découverte de l'activité anesthésique du propofol, plusieurs études ont démontré que la neurotransmission inhibitrice GABAergique représenterait le site d'action majeur pour son effet hypnotique. [87] L'effet sédatif du propofol serait la conséquence de la stimulation directe des récepteurs GABA_A, mais il pourrait également inhiber la recapture du

GABA par les terminaisons présynaptiques. Il pourrait agir également, mais à moindre degré sur les GABA_B, entraînant ainsi une activation des canaux K⁺ et une inhibition des canaux Ca²⁺ voltage dépendant. ^[88] Des interactions avec d'autres sites d'action seraient également impliquées (récepteurs nicotiques, récepteurs glutamate, récepteurs muscariniques...) et l'on pourrait ainsi en déduire que l'activité anesthésique du propofol provient de l'ensemble de chaque contribution individuelle. ^[89]

10.4.2 Effets sur le système cardiovasculaire

Le propofol induit une diminution dose-dépendante de la pression artérielle systémique et du débit cardiaque de 15 à 20%. ^[43, 90] La fréquence cardiaque est peu altérée (légères variations du rythme cardiaque sont généralement observées). ^{[91], [34]} Plusieurs études démontrent que le propofol diminue les résistances vasculaires systémiques et suggèrent ainsi un effet vasodilatateur direct. ^{[92], [93]} On pourrait réduire le degré d'hypotension en réduisant la vitesse d'administration du médicament.

Cette dépression cardiovasculaire, le contre-indique dans des cas d'hypovolémie non contrôlée, ^{[94], [95]} d'insuffisance coronaire et chez le patient atteint de traumatisme crânien en phase pré-hospitalière. Les paramètres hémodynamiques sont à observer étroitement même chez le patient stable.

10.4.3 Effets sur le système respiratoire

Durant l'anesthésie, l'apnée induite par le propofol est parmi ses effets secondaires respiratoires les plus marqués. [62] Son incidence hautement variable (rapportée pour environ 50% à 84% des patients) pourrait s'expliquer par divers facteurs tel que la prémédication, la vitesse d'administration, la dose, la présence d'hyperventilation etc.

Une dose unique de 2.5 mg/kg de propofol peut causer une dépression respiratoire se traduisant par une apnée transitoire d'environ 60 secondes (dans environ 45% des cas) et en une baisse de la fréquence respiratoire et du volume courant de façon dose-dépendante. [96], [97] De plus, le propofol atténue la réponse ventilatoire à l'hypercapnie. De plus, des cas de toux reliés à l'administration du propofol ont été également rapportés par Stark et coll. [96]

Un monitoring adapté par un personnel compétent en matériel de réanimation devrait être assuré lors de la sédation.

10.4.4 Effet sur le système nerveux central.

Le propofol détient des propriétés primordialement hypnotiques mais également sédatives à faible doses. Longuement considéré comme dépourvu de toute activité analgésique, de plus récentes études suggèrent que de faibles doses non hypnotiques sont également partiellement analgésiques chez l'homme. [98], [99] Des concentrations plus faibles de propofol, de l'ordre de 1 µg/mL, sont anxiolytiques. [100]

L'incidence des effets secondaires reliés au système nerveux central varie de 3 à 10%. [54]

Le propofol réduit l'activité métabolique générale du cerveau et diminue son besoin en oxygène. [63], [62] Après une dose unique, une diminution au niveau de la pression

intracrânienne, de la pression de perfusion cérébrale et du débit sanguin cérébral est également observée. [101]

Les données sur les propriétés anticonvulsivants du propofol sont controversées. Plusieurs études de cas démontrent un lien possible entre l'administration du propofol et l'apparition de mouvements involontaires et/ou autres symptômes similaires à des crises d'épilepsie. [102]

D'autres études plus récentes suggéreraient par contre que le propofol est efficace dans le contrôle des épisodes du mal épileptique. [103],[104]

Contrairement à plusieurs anesthésiques volatils, le propofol ne potentialise pas les récepteurs de la sérotonine impliqués dans le contrôle du réflexe de vomissement. Le propofol déprime de façon marquée, le centre du vomissement ce qui explique la faible incidence de nausées et vomissements au moment du réveil de l'anesthésie et sa grande popularité parmi les patients. [54] Kortilla et coll. [105] ont démontré que, comparativement au thiopental, l'incidence des nausées et vomissements postopératoires est significativement diminuée chez les patients ayant reçu le propofol en chirurgie ambulatoire.

10.4.5 Effets sur les autres systèmes

A des doses cliniques, le propofol est dénué d'effets notables sur la fonction corticosurrénalienne. Le propofol par ailleurs ne diminue pas la réponse adrénale à l'adrénocorticotropine (ACTH). [43]

Le propofol est utilisable sans restriction chez les sujets sensibles à l'hyperthermie maligne ou porteurs d'une myopathie. [106] On observe également une réduction du débit hépatique causée par la diminution de la pression artérielle et du rendement cardiaque.

10.4.6 Toxicité

Cliniquement, le propofol ne semble pas causer d'hépatotoxicité. Aucun changement significatif des enzymes hépatiques n'est observé; il en est de même pour les niveaux sériques de l'alkaline phosphatase. ^[107]

Peu de données sont disponibles sur les effets tératogènes et l'influence exacte du propofol sur le placenta. C'est d'ailleurs la raison principale pour laquelle l'utilisation du propofol est contre indiquée chez les femmes enceintes ou en allaitement.

Une complication rare mais grave liée à l'administration continue du propofol est le syndrome de perfusion du propofol (PRIS selon la nomenclature anglaise). Défini pour la première fois en 1998 par Bray et coll., ^[108] ces derniers décrivent ce syndrome par l'existence de troubles de rythme cardiaque à type de bradycardie d'apparition plus ou moins brutale, résistante à tout traitement et évoluant progressivement vers l'asystolie.

10.5 Utilisation clinique et interactions médicamenteuses

Le propofol, est utilisé, avec ou sans autres agents anesthésiques, pour l'induction ainsi que pour le maintien de l'anesthésie. Le bolus intraveineux et la perfusion continue sont les techniques d'administration les plus employées à l'heure actuelle. Il est le premier agent anesthésique qui bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché pour AIVOC grâce à un appareil de perfusion spécifique (Diprifusor®). ^[43]

Son usage est de plus en plus répandu dans les unités de chirurgie ambulatoire, d'autant plus que le malade se réveille dans les minutes qui suivent l'arrêt de la perfusion. ^[109] En 2002, les recommandations en Amérique du Nord préconisaient son utilisation chez les patients nécessitant un réveil rapide. Par contre, on recommande l'usage d'agents de substitution pour

la sédation des patients sous vasopresseurs ou lorsque des doses escalatoires de propofol sont nécessaires suite à ses effets cardiovasculaires. ^[110]

Les doses d'induction du propofol diffèrent selon les pathologies. La majorité de patients requièrent une dose supérieure à celle utilisée en moyenne chez l'adulte sain, soit 2.5 à 3.5 mg/kg administré sur une période de 20 à 30 secondes (comparativement à une dose moyenne chez le sujet sain qui est de 2 à 2.5 mg/kg). ^[37] Les doses de maintien peuvent être administrées par bolus intermittents ou encore par perfusion continue, selon le type de chirurgie. Des doses allant de 100 à 200 µg/kg/min peuvent être nécessaires au maintien de l'anesthésie: les vitesses de perfusion sont néanmoins variables et nécessitent une titration individuelle jusqu'à obtention de l'effet clinique désiré.

Il est à noter qu'une prémédication avec le midazolam ainsi que d'autres analgésiques diminuent les doses de propofol nécessaires au maintien de l'anesthésie. ^[111] L'association de midazolam au propofol (0,03 mg/kg IV de midazolam, 5 minutes avant le propofol) diminue de 55 % les concentrations de propofol requises. ^[112] D'autre part, aucun ajustement pour la dose de propofol n'est nécessaire lors de l'induction de l'anesthésie chez des insuffisants rénaux ^[113] ni lors du maintien de l'anesthésie chez des patients cirrhotiques. ^[114]

Aucune incompatibilité pharmacologique majeure n'a été rencontrée. Toutefois, quelques médicaments doivent être administrés avec précaution [Tableau 2](#).

Tableau 2: Interactions médicamenteuses du propofol (d'après-Dalens et coll.) ^[18]

Médicaments	Effets pharmacologiques	Type d'interaction
Fentanyl	Potentialisation ou augmentation des effets hypnotiques (30%)	Pharmacocinétique
Alcoolisme chronique	Diminution des effets hypnotiques	métabolique
Curares non dépolarisants (i.e Atracurium)	Potentialisation de la myorelaxation	PD
Sédatifs morphiniques et Halogènes	Potentialisation ou augmentation des effets circulatoires et dépresseurs respiratoires	PD

10.6 Positionnement thérapeutique du propofol au niveau des agents anesthésiques intraveineux

De nombreuses études ont comparé les propriétés du propofol à d'autres agents anesthésiques.

Le propofol s'est rapidement imposé sur le marché depuis son apparition. Son coût élevé (pratiquement le double de celui du methohexital) demeure toutefois un obstacle à son utilisation à plus grande échelle en milieu hospitalier.

A son apparition, les études cliniques ont surtout comparé le propofol au thiopental et methohexital puisqu'ils étaient parmi les hypnotiques barbituriques les plus populaires pour maintenir une anesthésie adéquate. Le temps d'induction est comparable pour le propofol et le thiopental, ^[115] ainsi que pour le methohexital. ^[116] Il est par ailleurs légèrement plus rapide comparativement à l'alphaxalone/alphadone acétate ^[117] et au thiamylal. ^[118]

Les études de Fahy et coll. ^[115] démontrent que l'on pourrait s'attendre à une chute plus importante de la pression artérielle suite à une administration du propofol comparativement à celle produite par le thiopental ou le methohexitone.

La douleur au point d'injection^[96] est également plus fréquente en présence de propofol qu'en présence de ces deux agents,^[119] mais moins fréquente qu'en présence de l'étomidate^[120] et du thiamylal.^[118] Pour remédier à ce problème on dilue avec de l'eau, ou avec du dextrose 5%. Cette sensation de brûlure au point d'injection a été notée chez environ 30% des patients. Bien qu'elle soit peu intense et très fugace, elle présente tout de même un inconvénient et limite son utilisation pédiatrique.^[121]

Le propofol apparaît comme l'anesthésique général qui s'accompagne de la plus faible incidence d'effets secondaires au réveil: entre 0 à 17% de céphalées, comparativement à 7 à 15% pour le méthohexital et 35% pour le thiopental. Les nausées et vomissements causés par le propofol sont très rares: (entre 0 à 10%) comparativement à 15 à 35% pour le méthohexital et 10% avec le thiopental. L'incidence des nausées et des vomissements (de 0 à 2%) est cependant majorée par l'association d'un morphinique^[122]. L'étomidate procure un réveil de bonne qualité et a des propriétés pharmacocinétiques qui pourraient en faire un agent intéressant pour l'anesthésie ambulatoire; toutefois, les vomissements post-opératoires sont les plus fréquents.^[123]

Plus récemment, plusieurs études comparent le propofol à l'autre principal agent de la sédation en réanimation, le midazolam.^{[124], [125]} Viviand et coll.^[126] soulignent que le propofol est particulièrement intéressant pour les sédations postopératoires de courte durée et le traitement des états d'agitation. Le midazolam garde toute sa place pour les sédations de longue durée. L'association des deux agents est sans doute optimale chez le traumatisé crânien.

Le propofol a incontestablement apporté une valeur ajoutée aux anesthésies de courte durée. La kétamine provoque une induction plus lente et présente des effets psychiques gênants dont l'anxiété et les attaques de panique (en particulier au cours de l'Interruption Volontaire de Grossesse (I.V.G)). De plus, les tests psychomoteurs et de mémoire sont beaucoup plus satisfaisants après anesthésie au propofol. ^[123]

En conclusion, de toutes les propriétés discutées auparavant découlent les qualités du propofol:

1. Une induction rapide: Une réponse initiale se manifeste 10 à 50 secondes après administration intraveineuse. ^[127]
2. Un sommeil de courte durée: l'anesthésie se maintient de trois à 10 minutes ^[128]
3. Un réveil de qualité et une absence de signes cliniques d'accumulation même après réinjection ou longue perfusion (peu de confusion même après une longue période d'infusion. Le temps moyen de récupération/rétablissement de l'anesthésie (défini comme étant l'instant où le patient peut obéir à des commandes verbales) est de trois à huit minutes selon la dose administrée. ^[55]

11 Considérations Générales

Pour aider à se familiariser avec les diverses implications théoriques et cliniques qui ont mené aux objectifs de l'étude, cette section discute des fonctions anatomiques et métaboliques du poumon ainsi que du « pontage coronarien » qui représentait l'opération de choix pour permettre l'échantillonnage pré et post pulmonaire et la réalisation de ce projet.

11.1 Fonctions anatomiques et métaboliques du poumon

11.1.1.1 Rappel anatomique

L'appareil respiratoire de l'homme adulte comprend: 1) Les voies respiratoires (pharynx, larynx, trachée, bronche, etc.) chargées de véhiculer l'air extérieur jusqu'aux poumons et d'en assurer l'évacuation; 2) les poumons, siège des échanges gazeux proprement dits; 3) les plèvres, enveloppes permettant le glissement des parois des poumons sur la paroi de la cage thoracique; 4) les muscles respiratoires assurant en permanence le mouvement de l'air dans l'appareil respiratoire; et 5) la petite circulation.

Les poumons, au nombre de deux, occupent la plus grande partie de la cage thoracique. Ils délimitent entre eux un espace, le médiastin, qui est occupé par le coeur, les gros vaisseaux, la trachée, l'œsophage et les nerfs. Chaque poumon est un demi cône irrégulier divisé en lobes et séparé par des scissures. Chaque lobe est subdivisé en segments accolés sans frontières apparentes. Il existerait deux scissures interlobaires (oblique et horizontale) pour le poumon droit limitant trois lobes: le lobe supérieur, moyen et inférieur. Une scissure interlobaire unique limite les deux lobes du poumon gauche: le lobe supérieur et inférieur. Les poumons sont constitués des bronches intrapulmonaires, des vaisseaux et des nerfs du tissu conjonctif ainsi que de l'ensemble des alvéoles. Leur surface est lisse, brillante et rosée chez le sujet jeune. [\[129\]](#), [\[130\]](#).

Tous ces éléments sont regroupés en un nombre indéterminé d'unités anatomiques histologiques et physiologiques appelées lobules pulmonaires. Chaque lobule constitue à lui seul un poumon en miniature. Il est limité par des cloisons interlobulaires. Par son sommet pénètrent une bronche sus-lobulaire et une artère lobulaire:

- La bronche sus-lobulaire se ramifie en bronchioles, dont le calibre diminue graduellement, puis en canaux alvéolaires qui se terminent dans les sacs alvéolaires.
- L'artère lobulaire accompagne la bronche et donne une artériole pour chaque bronchiole. Le sang est ensuite repris par un réseau veineux qui se distribue tout autour du lobule et ramène le sang oxygéné vers le cœur. [129], [130].

Finalement, les poumons sont enveloppés par des enveloppes séreuses nommées les plèvres. La plèvre est une mince membrane qui tapisse, à la fois, la paroi intérieure du thorax et le côté externe des poumons. Entre les deux feuillets de la plèvre, une infime quantité de liquide permet aux poumons de glisser doucement à l'intérieur de la cage thoracique. [129], 128 [130].

11.1.1.2 Le métabolisme pulmonaire

Bien que la fonction principale du système respiratoire soit l'échange gazeux, on y souligne l'existence d'autres fonctions dont l'équilibre acidobasique, la phonation, le mécanisme de défense pulmonaire et le métabolisme de substances bioactives. [131]

Le poumon a longtemps été considéré comme un organe possédant une activité métabolique presque inexistante. Cependant, les poumons interviennent dans le métabolisme de nombreuses substances biologiques naturelles telles que les amines biogènes, les prostaglandines, l'angiotensine, etc. Cette capacité d'épuration se manifeste également vis à vis des substances exogènes tels que les médicaments et s'explique par l'activité des enzymes pulmonaires. Malgré le fait que 90% des agents sont métabolisés au niveau du foie, le poumon possède un système enzymatique (i.e. sulfotransférase, UGT, etc.) qui pourrait variablement jouer un rôle décisif ainsi que plusieurs isoformes CYP (i.e. CYP1B1, CYP2B6, CYP2E1,

CYP2J2, CYP3A5 et CYP1A1). ^[131] Comparé au système hépatique, l'activité est de loin inférieure quant aux réactions d'hydroxylation et de d'oxydation. Il est à noter que les cytochromes responsables de l'hydroxylation dans le poumon sont différents de ceux présents dans le foie. D'autres types de réactions (réduction, hydrolyse.) sont également à noter.

Tel que brièvement introduit à la section 10.3.2, le poumon serait un candidat possible de métabolisme extra-hépatique du propofol, d'où l'intérêt d'investiguer davantage ses propriétés métaboliques.

En effet, Philpot et coll. ^[132] ont noté que les substances basiques aminées possèdent une affinité considérable pour le captage pulmonaire. Cette captation intense peut favoriser des transformations métaboliques. Étant donné que plusieurs médicaments utilisés en anesthésie sont des substances aminées, ce sujet suscite davantage l'intérêt des anesthésistes. ^[133]

Certaines substances telles que la chlorpromazine, l'imipramine et l'isoprénaline subissent un effet de premier passage pulmonaire après injection intraveineuse.

Plusieurs facteurs dont le poids moléculaire, la perfusion, le pH et l'âge peuvent influencer le captage pulmonaire. Certaines substances sont d'ailleurs plus facilement métabolisées par le poumon que par le foie; des études effectuées chez des lapins et des rats ont permis d'établir une telle corrélation. ^[134] La même quantité de cytochromes P450 convertit un médicament donné à un taux et à une vitesse plus rapide dans le poumon que dans le foie, ce qui prouve que ces systèmes enzymatiques peuvent différer au niveau qualitatif.

11.2 Pontage aorto-coronarien

Le pontage aorto-coronarien est l'une des trois méthodes dont on dispose pour traiter l'insuffisance coronarienne (avec les traitements médicamenteux et l'angioplastie coronaire qui consiste à dilater les sténoses en gonflant un ballonnet dans l'artère coronaire malade). Suite à une coronarographie, une décision doit être prise quant à la meilleure thérapeutique à proposer entre traitement médical, angioplastie ou pontage. Le choix entre angioplastie et pontage dépend de nombreux facteurs âge, antécédents d'infarctus du myocarde, existence ou non d'une insuffisance cardiaque, nombre de sténoses, localisation des rétrécissements etc. [\[135\]](#)

Depuis les premiers pontages réalisés à la fin des années 60, de très importants progrès ont été accomplis tant dans la technique opératoire que dans la réanimation, si bien que cette thérapeutique peut être proposée aujourd'hui à des malades de plus en plus âgés et de plus en plus gravement atteints. La chirurgie vise à traiter directement les zones d'obstruction au niveau des coronaires qui ne sont pas performantes. Le principe est d'utiliser un conduit sain qui va apporter le sang dans l'artère coronaire au-delà de la sténose et qui court-circuite ("bypass" en anglais) le chemin normal suivi par le sang. [\[135\]](#), [\[136\]](#), [\[137\]](#)

Les vaisseaux les plus utilisés (veine de la jambe qui est prélevée en début d'intervention, soit, généralement l'artère mammaire interne, ou encore l'artère radiale prélevée au niveau de l'avant-bras sont illustrés dans la [Figure 8](#) et [Figure 9](#) ci-dessous.

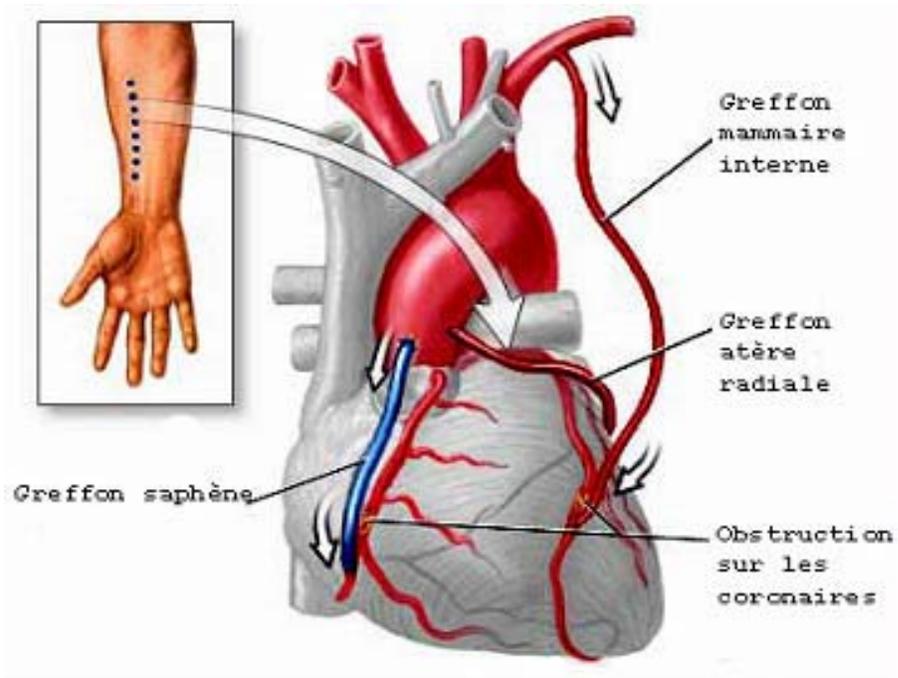


Figure 8- Pontage coronarien- artère radiale ^[138]
<http://www.saintluc.be/services/medicaux/chirurgie-cardio/doc-pontagecoronarien.php>

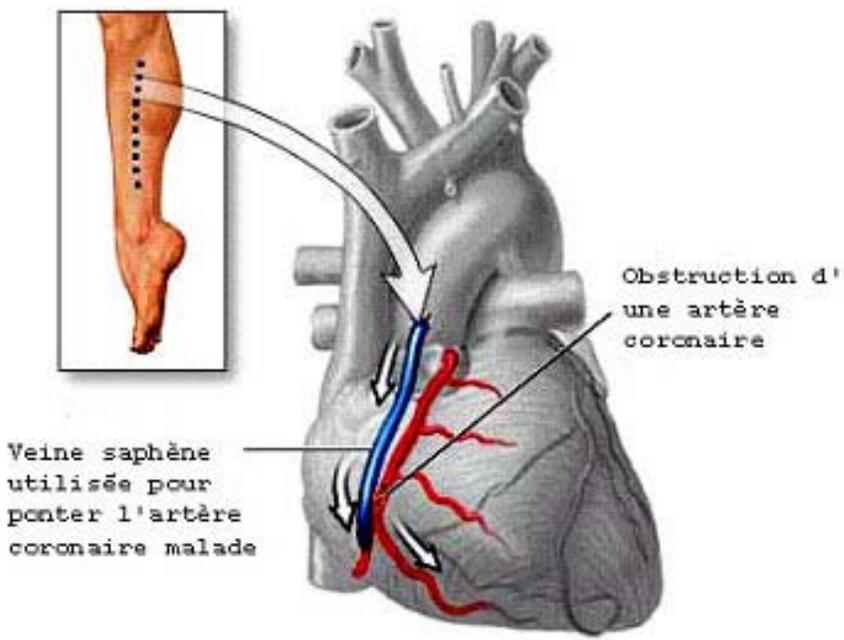


Figure 9- Pontage coronarien - veine saphène ^[138]
<http://www.saintluc.be/services/medicaux/chirurgie-cardio/doc-pontagecoronarien.php>

Le coeur est alors arrêté et une circulation extra-corporelle est mise en place afin d'assurer une bonne oxygénation de tous les organes durant l'intervention. Une fois le ou les pontages terminés, le coeur est remis en route et la circulation extracorporelle interrompue. Dans certains cas, aujourd'hui, le pontage peut être réalisé sans circulation extracorporelle, c'est-à-dire "à coeur battant". ^[138].

En théorie, le pontage coronarien affecterait la pharmacocinétique des anesthésiques et autres médicaments de multiples façons, incluant des changements dus à l'hémodilution, l'hypothermie, au métabolisme etc. Plusieurs études discutent de l'ensemble de ces effets pour évaluer leur impact en pratique clinique. ^{[139], [140]}.

La **Figure 10** ci-dessous représente les changements typiquement observés après administration de propofol lors d'un pontage coronarien. On observe une réduction de concentrations plasmatiques du propofol, sans changement notable dans la fraction libre. Ce changement dû à l'hémodilution est transitoire puisqu'une diminution des concentrations plasmatiques entraîne un relargage rapide du propofol des tissus vers le plasma pour rétablir l'équilibre. ^[139]

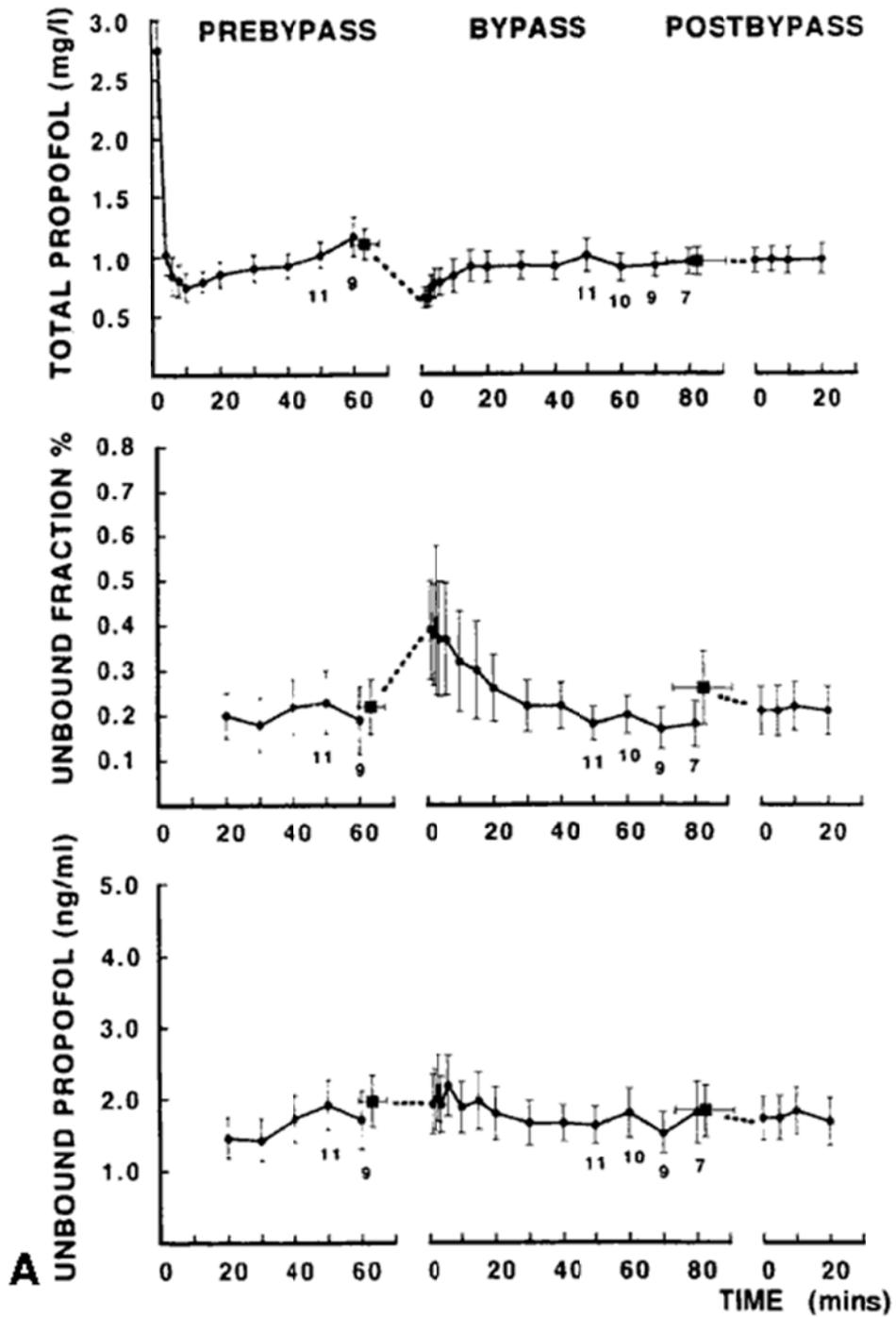


Figure 10-Variations de concentrations du propofol en pré, post et durant le pontage coronarien- d'après Dawson PJ et coll. [139]

12 Objectifs de l'étude

Mon projet de recherche vise à investiguer la contribution pulmonaire à l'élimination du propofol que ce soit suite à une excrétion (i.e. par exhalation) ou par métabolisme.

Nous posons l'hypothèse que, s'il y a diminution de la concentration plasmatique du propofol au niveau de l'artère radiale (i.e. post-pulmonaire), deux phénomènes peuvent être responsables :

1. une excrétion du propofol sous forme inchangée au niveau du poumon (par simple échange gazeux à travers les capillaires),
2. une biotransformation du propofol au niveau pulmonaire.

C'est pourquoi nous comparerons l'extraction pulmonaire du propofol chez le patient cardiaque sous deux conditions: normale ou apnéique. Si un gradient artério-veineux est observé pour le propofol sous condition apnéique, un métabolisme pulmonaire du propofol s'avérera plausible.

13 Article principal

Title: Pulmonary contribution to the overall elimination of propofol in patients under general anesthesia.(*to be submitted*)

Authors: Al-Hage Ali.N, Fiset.P, MD and Varin.F, PhD.

13.1 Abstract

Pulmonary contribution to total body elimination of propofol was investigated in patients during cardio-surgical anesthesia. Fourteen patients-ASA category I or II, between 35 and 70 years of age, scheduled for routine cardiac surgery were included in the present study.

At induction, propofol was administered as an intravenous bolus following a continuous infusion rate of 50 µg/kg/min using a BARD controlled volumetric pump.

Arterial and mixed-venous blood samples were withdrawn simultaneously from the radial artery and pulmonary artery catheters under ventilation and apnea conditions for measurement of plasma propofol concentrations. Arterio-venous gradient was assessed to determine the contribution of the lung to the overall elimination of propofol. No statistically significant differences were found between the sampling sites, either under controlled ventilation or after a short period of apnea.

We were unable to demonstrate the existence of propofol extraction in the lungs in humans. This might be explained by methodological factors.

Key words: propofol, pulmonary extraction, lung, drug interaction, patient, general anesthesia

13.2 Introduction

Propofol, a substituted phenol, is an intravenous anesthetic agent, available for clinical practice. It has a favorable context-sensitive half-time (1) resulting in a rapid emergence and lack of cumulative effects even after prolonged administration (2). It is an induction as well as a maintenance agent with a large volume of distribution and a high total body clearance (3). Propofol is rapidly metabolized, mainly in the liver, to produce water soluble sulfate and glucuronide conjugates (4; 5). It has a high total body clearance that ranges from 1.6 l/min to 3.4 l/min), a rate that is greater than the hepatic blood flow. This suggests the existence of extrahepatic metabolism for propofol.

The possibility of extrahepatic metabolism in humans is supported by the findings from studies performed during liver transplantation. Gray et al.(6) and Veroli et al.(7) found that propofol metabolites were still excreted in the urine and that the clearance was not affected during the anhepatic phase. They assumed that this was the result of the presence of a compensatory extrahepatic metabolic pathway.

The exact nature of propofol's extrahepatic metabolism is still a matter of speculation but pulmonary metabolism may possibly contribute to its clearance. Animal studies suggest that pulmonary clearance occurs in the ewe (8) and in the rat (9). In humans, the contribution of the lung to the elimination of propofol is still a matter of speculation.

In order to clarify the relative contribution of the lung to the short term disposition of propofol, we designed the present study in patients undergoing cardiac surgery. Our goal was to determine whether pulmonary elimination, either through excretion or metabolism, is a significant contributor to the total body clearance of propofol.

13.3 Materials and Methods

Subjects, drug administration and sample collection.

Approval for the study was obtained from the Review Ethics Board of the Royal Victoria Hospital, and written informed consent was obtained from all patients. Fourteen (14) ASA III patients between 35 and 70 years of age undergoing Coronary Artery Bypass Surgery (CABG) and without other medical problems were recruited. Patients were excluded if their spirometry (FVC and FEV₁/FVC) was abnormal for their age and if their ejection fraction was lower than 40%.

Patients received a premedication consisting of morphine 0.1 mg•kg⁻¹ and scopolamine 0.02 mg•kg⁻¹. An i.v. catheter was inserted in the left arm and an arterial catheter in the right radial artery. The induction of anesthesia was made with sufentanil 2-3 µg•kg⁻¹, midazolam 0.1 mg•kg⁻¹ and pancuronium 0.1 mg•kg⁻¹. The trachea was intubated and the lungs ventilated with an O₂/air fresh gas mixture (50%/50%). Anesthesia was maintained with an infusion of midazolam 2.5mg•hr⁻¹, sufentanil 62.5 µg•hr⁻¹ and pancuronium 2.5 mg•hr⁻¹. Canulation of the right internal jugular vein with an 7.5 French catheter was performed after induction and a Swan-Ganz catheter was inserted with the tip positioned in the pulmonary artery.

After the introduction of a Swan-Ganz catheter, a 20 mg bolus of propofol was given and a zero-order propofol infusion was started at a rate 3 mg•hr⁻¹ via the internal jugular vein. The rest of the monitoring was according to general practice.

Data collection and analysis

A control arterial blood sample was taken before the starting of the infusion. Twenty minutes after the start of the infusion, radial and pulmonary artery blood samples were collected for plasma propofol concentration determination. Four series of samples were taken at approximately 20 minutes intervals before the start of cardiopulmonary bypass for a total of 16 blood samples, or 112 ml of blood per patient.

A series of samples was made of four 7 ml samples collected in the following manner: 2 samples was drawn simultaneously from the pulmonary artery (mixed venous blood) and the radial artery during controlled ventilation. Afterwards, the ventilation of the lungs was interrupted for one minute and the 2 other samples were drawn simultaneously from the pulmonary and radial arteries. The ventilation was then resumed. During the whole sampling period, 100% O₂ was administered. The blood saturation measured by pulse oxymetry remained at 99 to 100% in all patients.

The samples were kept on ice in the operation room and were subsequently centrifuged for 10 minutes, frozen and stored at -70°C until analysis by H.P.L.C.(10) with fluorescence detection (excitation wavelength of 276 nm, emission wavelength of 310 nm). In brief, the samples were prepared as follows: to a sample of plasma (250 µl), acetonitrile (650 µl) and thymol (100 µl) were added. A solution of thymol-the internal standard-is prepared in methanol and further diluted with methanol to an appropriate working concentration. The mixture was vortexed and centrifuged at 3200 rpm for 10 minutes at 4 degrees C. The supernatant was thus ready for H.P.L.C analysis.

The mobile phase consisted of distilled water (50% v/v) 0.05% TFA (trifluoroacetic acid) to, pH adjusted with NaOH and acetonitrile (50% v/v). The pH of the resulting solution should be of 3.25 to 3.3. The solution was degased under vacuum and pumped (in an LDC-Milton Roy constametric III) through a prepacked Spherisorb C19 (5 µm particle size) column at a flow rate of 2 ml/min.

This method is specific and shows good linearity for propofol concentrations ranging from 15.6 to 4000 ng/mL, with a mean intra-assay precision of 7% and a mean inter-assay reproducibility of 5%. Plasma propofol measurement was duplicated for each sample as stated earlier.

Assesement of Pulmonary Uptake.

After log transformation of the plasma propofol concentrations, radial and pulmonary arterial concentrations were compared in each patient during controlled ventilation and apnea using Student's two sided paired t-tests. A $p < 0.05$ was considered significant to determine a difference between pulmonary and radial artery concentrations.

13.4 Results

The uptake of propofol by the lungs was assessed by comparing the mean concentrations across the lung in each period (Pulmonary Arteries vs. Radial Arteries). Concentrations were compared after logarithmic transformations, with 95 percent confidence intervals. Population is assumed to be normally distributed.

Figure 1 shows the mean and standard deviation for all patients of propofol plasmatic concentrations under controlled ventilation. Concentration differences did not reach statistical significance. **Figure 2** shows the mean and standard deviation for all patients of propofol plasmatic concentrations after a one-minute apnea period. Although no statistically significant differences were found between the two sampling sites, there is a trend towards lower concentrations in the radial artery.

Table 1 and **Table 2** one shows the detailed measurements in each patient during controlled and apneic conditions.

Table 1: Propofol concentration under controlled ventilation conditions

Propofol concentrations under controlled ventilation conditions (ng/mL)

	1ere période		2ème période		3ème période		4ème période	
	1pa	1ra	3pa	3ra	5pa	5ra	7pa	7ra
patient 1	1362	1428	1414	1398	1463	1721	941	1075
patient 2	1536	2003	1145	1662	2213	1832	1436	1088
patient 4	1369	1573	1963	1734	2166	1828		
patient 5	923	576	1474	1171	882	1319	1066	961
patient 6	1276	1123	1190	1250	1739	1725	1340	1806
patient 7	1939	1993	1990	1336	1680	2070	2000	2284
patient 8	1398	1265	1460	1528	1878	2196	2026	2123
patient 9	926	1000	1021	936	1198	1350	1425	1413
patient 10	1403	1330	1658	1363	2234	1638	1960	1856
patient 11	959	886	1015	851	1042	992	1159	
patient 12	1751	1769	1666	1834	1634	1751	1659	1694
patient 13	1057	1219	1262	1400	1576	1487	1377	1578
patient 14	631	787	717	691	764	696	683	717
patient 15	1557	1435	1553	1803	2001	1789	2100	1902
Moyenne	1291.9286	1313.3571	1394.8571	1354.0714	1605	1599.5714	1474.7692	1541.4167
SD	358.07658	428.75627	363.87061	352.748	485.9112	403.18572	451.87925	492.62238
CV	27.716438	32.645825	26.086586	26.050915	30.274841	25.205859	30.640675	31.959067
SEM	95.699993	114.58993	97.248512	94.275867	129.86523	107.75592	125.32876	142.20783
n	14	14	14	14	14	14	13	12

Table 2: Propofol concentrations under apneic conditions

	<u>Propofol Concentrations under Apneic Conditions</u>								
	1ere période		2ème période		3ème période		4ème période		
	2pa	2ra	4pa	4ra	6pa	6ra	8pa	8ra	
patient 1	3423	1457	1181	1257	1811	1173	955	968	
patient 2	1846	1855	1669	1697	1641	1878	1488	1660	
patient 4	1028	1078	1395	1860	2068	1911			
patient 5	1143	1465	1213	1226	1117	1072	1422	1051	
patient 6	1453	1188	1490	1250	1951	989	2114	1610	
patient 7	1883	2308	1948	1317		2014	2538	2460	
patient 8	1640	1548	1834	1367	2050	2172	2268	2057	
patient 9	1093	924		973	1391	1179	1680	1467	
patient 10	1326	1440	2168	2362	2385	2172			
patient 11	992	928	1210	1009	1001	1000	895	806	
patient 12	1757	1763	1711	1570	1437	1448	1573	1647	
patient 13	1291	1224	1264	1311	1508	1501	1526	1555	
patient 14	564	526	947	690	874	850	695	657	
patient 15	1439	1492	1650	1686	1651	1789	2045	2045	
Moyenne	1491.286	1371.143	1513.846	1398.214	1606.538	1510.571	1599.917	1498.583	
SD	666.7285	445.8252	352.6606	417.3486	447.8725	471.5446	570.2629	545.1591	
CV	44.7083	32.51486	23.29567	29.84869	27.87811	31.2163	35.64328	36.3783	
SEM	178.1907	119.1518	97.81044	111.5411	124.2175	126.0256	164.6207	157.3739	
n	14	14	13	14	13	14	12	12	

Figure 1 : Mean plasmatic propofol concentrations under normal conditions

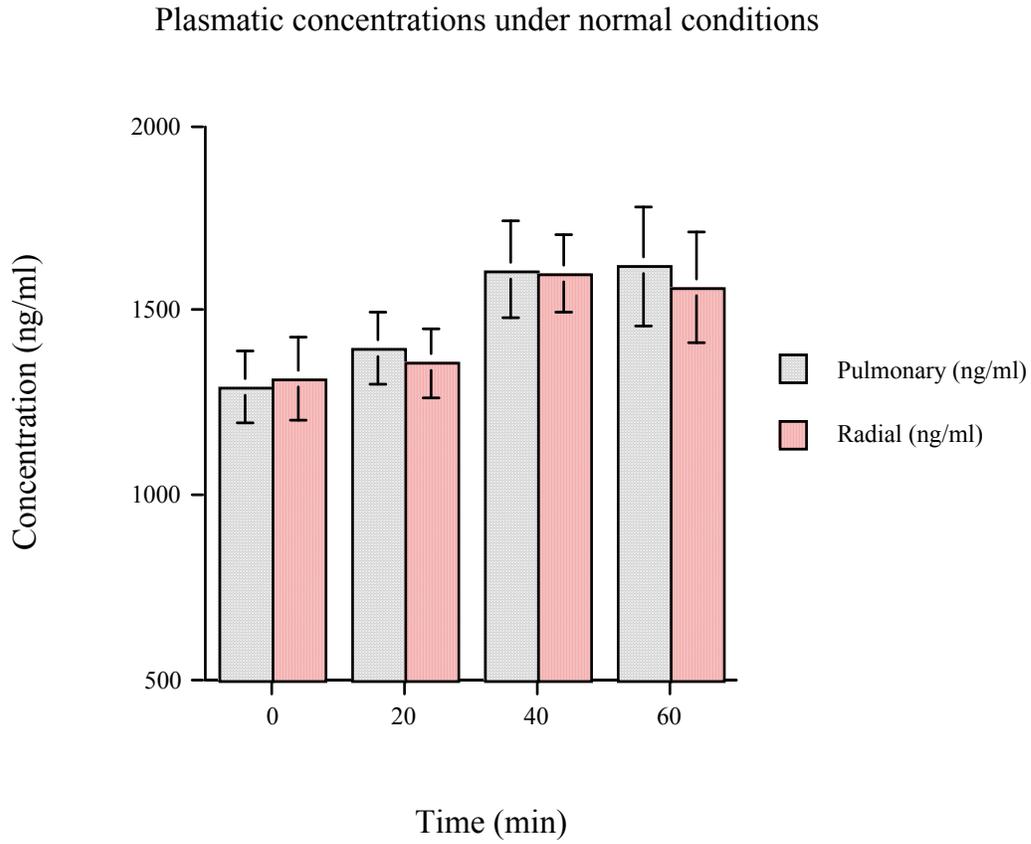
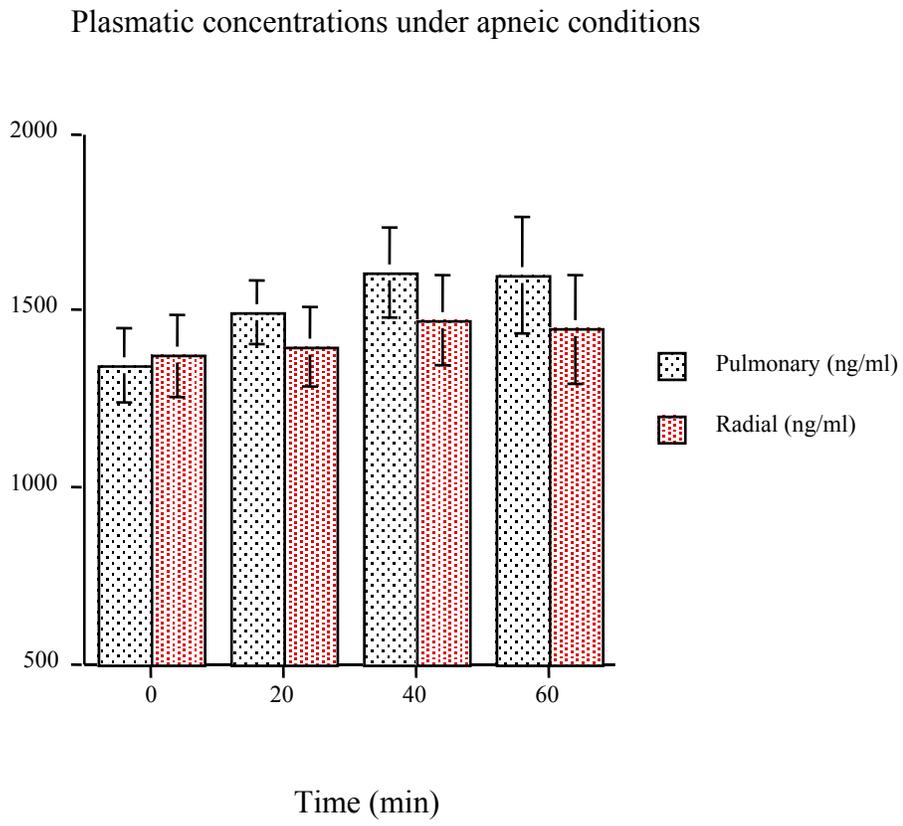


Figure 2: Mean plasmatic concentrations under apneic conditions



13.5 Discussion

Propofol is metabolized by glucuronide conjugation as well as by oxidation followed by the formation of glucuronide and sulfate conjugates (11). This occurs mainly in the liver, but extrahepatic routes of elimination also exist as evidenced by animal studies reporting that the clearance of propofol is greater than hepatic blood flow (12; 13). Servin and Cockshott (14) reported that in man, even in the presence of uncomplicated moderate liver cirrhosis, the total body clearance was not significantly altered, also suggesting the existence of extrahepatic metabolism. Other studies performed in man after the injection of propofol during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation revealed the appearance of propofol metabolites in urine(7) or the presence of radioactive metabolites in plasma(6), a phenomenon only possible through extrahepatic metabolism.

The lung is a possible site for propofol metabolism. Compared to the liver, lungs conjugate phenolic compounds over a wider range (7). The metabolic pathways of propofol are similar to those of phenols (15) and involve glucuronidation and sulfatation (16). In vitro studies suggest that glucuronidation of phenols occurs predominantly in the intestinal mucosa while lung is the predominant site for sulfatation (17).

Our hypothesis that lungs contribute to the metabolism of propofol in humans is supported by findings in animal studies. Simons et al (4) used a model of isolated perfused and ventilated rat lungs and found evidence of conjugation of propofol in that organ. They determined that the extraction ratio was about 0.1 across the lungs. During mass balance studies in sheep, another

group (8) found a large aortic-pulmonary gradient in propofol concentrations after a constant rate infusion with an extraction ratio varying between 4 and 19%. Studies on lung extraction of propofol have also been conducted in humans. Major et al.(18) reported a higher concentration in central venous compared to arterial blood in patients undergoing cardiac surgery. The authors interpreted that difference by either inadequate mixing of the blood from the central line or uptake by the lung. Another group (19) studied 8 patients undergoing cardiac surgery but due to a high variance in the pulmonary concentration data, they failed to demonstrate a transpulmonary concentration gradient.

More recent studies still cannot fully assess the pulmonary disposition of propofol. Contraversial findings were reported (20-21-26) regarding the exact contribution of the lung to the biotransformation process of propofol in humans. Yan -Ling he *et al.*(20) concluded that although there is a significant amount of propofol taken up during the first pass through the human lung, most of this amount is released back into the circulation by back diffusion and the lung does not seem to contribute to the extrahepatic metabolism of propofol in humans. Chen *et al* (26) have concluded that lungs seem not to be not a major site contributing to the extrahepatic metabolism of propofol in humans. There were no significant differences in plasma propofol concentrations between the pulmonary and radial arteries at any time points in patients undergoing orthotopic liver transplantation (OLT) without veno-venous bypass.

Andrzej *et al.* (21), on the other hand conclude in their study that the human lungs take part in the elimination of propofol by transforming the drug into 2, 6-diisopropyl-1, 4-quinol.

It is clear at this point that more investigations would be needed to fully describe the exact contribution human lungs.

In the present study, we report an absence of statistically significant difference between pulmonary and arterial propofol concentrations. Our data shows a trend towards higher pulmonary values which tends to support the presence of some pulmonary extraction of propofol. However, some limitations and constraints in the methodology of our study might prevent us from showing a pulmonary-aortic difference that would really exist.

We hypothesized, based on available information from human and animal studies at the time the study was conducted, that pulmonary extraction of propofol would be in the area of 10%, representing a contribution of about 15 to 20% to the total body clearance. Such a small arterio-venous difference might be missed due to the precision of our analytical method. Moreover, our data show a significant inter- and intraindividual variability in the concentrations obtained, increasing the likelihood of a type II error.

We have studied a population of patients receiving many types of drugs for treatment of their cardiac condition (β -blocker, Calcium channel blocker, diuretics, nitrates) as well as a cocktail of different drugs (narcotics, muscle relaxants, vasopressors) for their anesthesia. Many of these drugs undergo distribution and/or metabolism in the lungs. Roerig et al.(22) showed that fentanyl and meperidine undergo extensive first pass uptake in the lung. It has also been shown that pulmonary uptake of a drug can be significantly altered by the coadministration of another drug. Matot et al.(23) showed a significant inhibitory influence of fentanyl as well as halothane on the pulmonary uptake of propofol.

In order to obtain a valid estimation of arterio-venous differences and minimize the impact of distribution of propofol in the lung tissue, the present study should be done under steady-state conditions. We used a bolus/infusion technique in order to enhance the distribution of propofol to peripheral tissues including the lungs and based on the pharmacokinetic data available (22), estimated that after a 20 minute delay, a pseudo-steady state would be reached allowing for the start of sampling. However, the influence of propofol losses from the pulmonary arterial circulation to the pulmonary parenchyma on the arterio-venous difference cannot be exactly determined and remains a potential confounding factor.

13.6 Conclusion

This study was designed to assess the contribution of the lung to the overall clearance of propofol by measurement of the trans-pulmonary arterial-mixed venous differences in concentrations of propofol.

Results showed a high inter-individual variability and no statistically significant difference trans-pulmonary concentrations.

Given the limitations of our study, we cannot exclude a contribution of the lung to the elimination of propofol. Other organs, like the kidney or the gut (25-27), could also contribute to the extra-hepatic metabolism of propofol.

13.7 Reference List

1. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334-341.
2. Kay NH, Uppington J, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women. *Br J Anaesth* 1986;58:1075-1079.
3. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin.Pharmacokinet.* 1989;17:308-326.
4. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Knott S, Ruane RJ. Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous infusion dosing to rat, dog and rabbit. *Xenobiotica* 1991;21:1243-1256.
5. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EJ, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica* 1988;18:429-440.
6. Gray PA, Park GR, Cockshott ID, Douglas EJ, Shuker B, Simons PJ. Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation. *Xenobiotica* 1992;22:105-114.
7. Veroli P, O'Kelly B, Bertrand F, Trouvin JH, Farinotti R, Ecoffey C. Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth* 1992;68:183-186.
8. Mather LE, Selby DG, Runciman WB, McLean CF. Propofol: assay and regional mass balance in the sheep. *Xenobiotica* 1989;19:1337-1347.
9. Servin F, Tamisier L, Farinotti R, Marmuse JP, Desmonts JM. Lung contribution to propofol clearance, a study in isolated rat lungs. *Anesthesiology* 1989;69:A462
10. Plummer GF. Improved method for the determination of propofol in blood by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Journal of Chromatography* 1987;421:171-176.
11. Simons PJ, Cockshott ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkins K, Rowland M. Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of ¹⁴C-propofol. *Xenobiotica* 1988;18:429-440.
12. Cockshott ID, Briggs LP, Douglas EJ, White M. Pharmacokinetics of propofol in female patients. *Br J Anaesth* 1987;59:1103-1110.

13. Kirkpatrick T, Cockshott ID, Douglas EJ, Nimmo WS. Pharmacokinetics of propofol (diprivan) in elderly patients. *Br J Anaesth* 1988;60:146-150.
14. Servin F, Cockshott ID, Farinotti R, Haberer JP, Winckler C, Desmonts JM. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1990;65:177-183.
15. Weitering JG, Krygsheld KR, Mulder GJ. The availability of inorganic sulphate as a rate limiting factor in the sulphate conjugation of xenobiotics in the rat. *Biochem.Pharmacol.* 1979;28:757-762.
16. Mulder GJ. Sulfatation of drugs and related compounds. Boca Raton: CRC Press, 1981.
17. Cassidy MK, Houston JB. In vivo capacity of hepatic and extrahepatic enzymes to conjugate phenol. *Drug Metabolism and Disposition* 1984;12:619-624.
18. Major E, Aun C, Yate PM, Savege TM, Verniquet AJW, Adam H, Douglas EJ. Influence of sample site in blood concentrations of ICI 35 868. *Br J Anaesth* 1983;55:371-375.
19. Lange H, Stephan H, Rieke H, Kellermann M, Sonntag H, Bircher J. Hepatic and extrahepatic disposition of propofol in patients undergoing coronary bypass surgery. *Br J Anaesth* 1990;64:563-570.
20. Yan-Ling He, Hiroshi Uyema, Chikara tashiro, Takashi Mashimo, Ikuto Yoshiya. Pulmonary disposition of propofol in surgical patients. *Anesthesiology* 2000;93:986-91.
21. Andrzej L. Dawildowicz, Emilia Fornal, marek Mardarowicz, Anna Fijalkowska, The role of Human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000; 93:992-7.
22. Roerig DL, Kortly KJ, Vucins EJ, Ahlf SB, Dawson CA, Kampine JP. First pass uptake of fentanyl, meperidine, and morphine in the human lung. *Anesthesiology* 1987;67:466-472.
23. Matot I, Neely CF, Katz RY, Neufeld GR. Pulmonary uptake of propofol in cats. *Anesthesiology* 1993;78:1157-1165.
24. Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1990;30:144-148.
25. Raoof AA, van Obbergh LJ, de Ville de Goyet J, Verbeeck RK. Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1996;50:91-96.

26. Chen YZ, Zhu SM, He HL, Xu JH, Huang SQ, Chen QL. Do the lungs contribute to propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno-venous bypass? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006 Nov;5(4):511-4.
27. Haruhiko Hiraoka, Koujiro Yamamoto, Soutarou Miyoshi, Toshihiro Morita, Katsunori Nakamura, Yuuji Kadoi, Fumio Kunitomo, and Ryuya Horiuchi. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol.* 2005 August; 60(2): 176–182.

14 Discussion

Dans cette étude, nous avons tenté de quantifier l'extraction pulmonaire chez 14 patients sous anesthésie générale. Chez un même patient, des prélèvements sanguins pré- et post-pulmonaires ont été retirés simultanément de l'artère radiale et de l'artère pulmonaire, sous des conditions de ventilation contrôlée ou apnéiques, dans le but de mesurer les concentrations plasmatiques du propofol.

Les logarithmes des concentrations provenant de l'artère pulmonaire ainsi que de l'artère radiale ($\ln PA - \ln RA$) ont été comparés à l'aide d'un Test t de Student sur séries appariées (i.e. Student's two-sided paired T-test). Les concentrations de propofol pour chacune des quatre périodes sous chaque condition (ventilation contrôlée vs apnée) ont été évaluées (n=14). Nous n'avons constaté aucune différence statistiquement significative pour aucun des gradients artério-veineux sous les deux conditions (i.e. $p > 0.05$ sur toutes les analyses). Les résultats semblent toutefois montrer une tendance vers des valeurs plus élevées au niveau de l'artère pulmonaire ce qui pourrait soutenir l'hypothèse d'une certaine extraction pulmonaire du propofol. Par ailleurs, si nous évaluons les données en modifiant légèrement l'approche (i.e. en regroupant les observations des 4 périodes pour chacune des deux conditions) (n=52). On note une différence significative ($p = 0.0117$) entre $\ln PA$ et $\ln RA$ des observations des 4 périodes regroupées sous condition apnéique (sans différence significative sous condition normale/ventilation contrôlée) ce qui favoriserait l'hypothèse de la possibilité de métabolisme pulmonaire du propofol.

En rétrospective, les hypothèses de base qui avaient aidé au développement de ce projet de recherche (i.e. présence de métabolisme extra-hépatique, possibilité du poumon en tant que site

contributeur et la présence d'une extraction pulmonaire du propofol chez les animaux) sont appuyées par plusieurs articles déjà publiés. [76], [79]

Le propofol est métabolisé primordialement par conjugaison et de façon moindre par oxydation, permettant ainsi la formation secondaire de métabolites glucuro- et de sulfato-conjugués [75]. Le métabolisme du propofol se produit principalement dans le foie. Toutefois, la clairance plasmatique du propofol étant supérieure au débit hépatique, [71], [141] ceci suggère fortement l'existence de voies éliminatoires extra-hépatiques.

Servin et coll. [114] ont par ailleurs démontré que l'élimination corporelle totale du propofol n'était pas sensiblement modifiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. De plus, suite à son injection intraveineuse, des métabolites de propofol (i.e glucuronide, 4-quinol sulfate) sont détectés dans l'urine de patients durant la phase anhépatique d'une transplantation de foie. [74], [74], [142] Ces phénomènes ne sont possibles que par la présence de voies de métabolisme extrahépatiques compensatoires.

Nous avons donc posé l'hypothèse que le poumon pouvait être une de ces voies compensatoires. Le poumon représenterait un site éventuel de métabolisme ou encore d'excrétion (i.e. par exhalation) du propofol basés sur plusieurs faits. Les voies métaboliques du propofol sont en effet semblables à celles observées pour les phénols [142] et impliquent également la glucuronidation et la sulfatation [143] Les poumons semblent conjuguer les composés phénoliques encore plus efficacement que le foie. [78] Des études *in vitro* suggèrent

également que la glucuronidation des phénols se produit primordiallement au niveau de la muqueuse intestinale alors que la sulfatation prédomine dans le poumon. ^[144]

Il est à noter également que le propofol étant une substance potentiellement volatile (point de fusion de 18°C et point d'ébullition de 256 °C) ^[145], son excrétion pulmonaire est plausible quoique qu'on s'attende à ce qu'elle soit minime. De plus, le propofol possède des caractéristiques physicochimiques (substance de nature basique et pKa supérieur à huit) qui favoriseraient un « captage » ou extraction pulmonaire. ^[132]

Plus précisément le rôle du poumon a été investigué chez les animaux. Simons et coll. ^[146] ont conclu que le propofol est conjugué par les poumons de rats et que la proportion d'extraction était d'environ 0.1% à travers les poumons. D'autres études chez le mouton ^[76] démontrent un gradient pulmono-aortique élevé des concentrations du propofol après infusion constant et une proportion d'extraction variant entre 4 et 19 %. On ne précise pas toutefois s'il s'agirait de métabolisme ou autre moyen. Le poumon est un organe qui reçoit la quasi-totalité du débit cardiaque, de ce fait, même un coefficient d'extraction assez faible pourrait avoir une contribution significative à la clairance totale du propofol (environ 15 à 20 % à la clairance totale).

De ces études prometteuses effectuées chez les animaux, découlent d'autres études chez l'homme. Lors d'une étude par Major et coll. ^[147] visant à évaluer l'influence du lieu de prélèvement sur les concentrations de propofol, les auteurs ont constaté des concentrations veineuses (pré-pulmonaires) plus élevées comparativement aux concentrations artérielles

(post-pulmonaires) chez quelques patients subissant une chirurgie cardiaque et suite à un bolus intraveineux. Les auteurs ont attribué ce gradient de concentration à une possible extraction pulmonaire sans toutefois réfuter la possibilité que la période d'équilibration du propofol soit encore non atteinte, ce qui pourrait fausser l'interprétation.

Deux autres études ont tenté de clarifier davantage le rôle exact du poumon quant à l'élimination du propofol. Lors d'une chirurgie cardiaque chez huit patients, Lange et coll. ^[71] n'ont pas pu conclure sur la contribution pulmonaire (i.e. absence de différence significative entre les AUC des prélèvements pulmonaires (via la veine brachiale) et les AUC des prélèvements artériels) en raison de grandes variations au niveau des données.

Le même scénario se répète avec un autre groupe, ^[142] durant la phase anhépatique d'une chirurgie d'une transplantation de foie. Des métabolites radioactifs du propofol sont décernés dans le plasma de six patients confirmant ainsi un métabolisme extra hépatique. Par contre, les auteurs ne parviennent pas à montrer un gradient artério-veineux à travers le poumon. Ceci pourrait possiblement s'expliquer par le fait que la non-standardisation du site d'échantillonnage au niveau veineux (i.e. prélèvements au niveau de l'oreillette droite ou de la veine cave supérieure) est une source de variabilité importante. Un autre facteur qui peut introduire un biais aux résultats et qui est commun aux deux études, est le fait que les prélèvements sanguins étaient obtenus dans les 30 minutes suivant l'injection intraveineuse du propofol (i.e. phase de distribution non complétée).

Au moment de la réalisation de ce projet et au meilleur de nos connaissances, nous étions une des premières études à investiguer la nature de la contribution pulmonaire quant à l'élimination du propofol chez l'homme. À la lumière des informations disponibles, nous avons tenté

d'optimiser, dans la mesure du possible, les conditions expérimentales. Le fait de cibler des patients anesthésiés lors d'une chirurgie cardiaque (i.e. pontage aorto-coronarien) a facilité l'accès à un cathéter dans l'artère pulmonaire. Il est important de noter que le site d'échantillonnage possède des implications importantes quant au profil cinétique d'un médicament. Les prélèvements artériels sont nécessaires pour avoir une mesure adéquate de clairance advenant qu'une élimination pulmonaire soit présente.

Plusieurs limites méthodologiques et variables techniques ont toutefois été identifiées au cours de notre étude et auraient pu empêcher la détection d'une différence entre les concentrations artério-veineuses là où il y en aurait vraiment une. Nous avons noté des difficultés analytiques et techniques, variabilités inter et intra-sujets, variabilités dus aux interactions médicamenteuses possibles, ainsi qu'à l'échantillonnage limité et le faible nombre de patients.

Selon des données publiées chez l'animal, [\[76\]](#), [\[142\]](#),[\[148\]](#) l'extraction pulmonaire du propofol serait de l'ordre de 7 % à 10% tel que mentionné auparavant. Dogra et coll. [\[149\]](#) avait noté également la présence d'une extraction pulmonaire variable chez 2 des 8 patients sous étude. Pour pouvoir détecter une différence aussi minime entre deux concentrations (i.e. peut être confondue avec l'erreur analytique) une méthode ainsi qu'un appareillage analytique d'une grande précision sont nécessaires. Un appareillage plus sensible que celui qui était à notre disposition au courant de l'étude (i.e. avec injections automatisés vs. manuelles pour plus de précision) aurait peut-être pu discerner plus adéquatement les différences de concentrations recherchées. De plus, les concentrations de propofol obtenues montrent une grande variabilité inter et intra individuelles, ce qui augmente encore plus la probabilité d'une erreur de type II.

Un nombre plus élevé de patients aurait été nécessaire pour augmenter la puissance de l'étude mais vu les restrictions de temps et les difficultés de recrutement, ceci n'a pas pu être réalisé. Sur le plan méthodologique également, nous n'avons pas été capables de nous procurer les métabolites pour pouvoir les quantifier. Si des concentrations de métabolites avaient été décelées dans les prélèvements radiaux, ceci aurait aidé à évaluer et statuer sur la contribution pulmonaire au métabolisme du propofol.

D'autres facteurs doivent également être soulignés : Les patients qui ont participé à notre étude recevaient déjà plusieurs types de médicaments pour le traitement de leur condition cardiaque (β -bloqueurs, bloqueurs de canaux calciques, diurétiques, nitrates, etc.) Divers autres médicaments (opiacés, myorelaxants, vasopresseurs) leur ont été également administrés pour assurer le déroulement adéquat de l'anesthésie tout le long de la chirurgie. Comme il a été impossible de contrôler ces variables, on ne peut exclure la possibilité d'une inhibition ou compétition de la distribution et/ou un métabolisme pulmonaire du propofol par l'un de ces médicaments. A titre d'exemple, Roerig et coll. ^[150] ont démontré que le fentanyl et la mépéridine subissent une première extraction par le passage pulmonaire. Cette assimilation peut être significativement altérée par la co-administration d'autres agents. Matot et coll. ^[148] soulignent d'autre part une influence inhibitrice significative du fentanyl autant que l'halothane, sur l'extraction pulmonaire du propofol.

Un autre facteur primordial à considérer: l'atteinte d'un état d'équilibre stationnaire. Idéalement, l'échantillonnage devrait s'effectuer à l'état d'équilibre pour obtenir une évaluation adéquate des différences artério-veineuses du propofol et réduire au minimum

l'impact de la distribution du propofol dans le tissu pulmonaire. Nous avons employé une technique de bolus/infusion pour optimiser une distribution rapide du propofol dans les tissus périphériques, incluant les poumons, en se basant sur les données pharmacocinétiques disponibles dans la littérature. ^[151] Ceci en soi, constituait une nette amélioration comparativement aux études entreprises préalablement et dans lesquelles les prélèvements du propofol se faisaient peu de temps après l'injection (bolus). On estime atteindre un état de pseudo-équilibre dans les 20 minutes suivant le début de l'infusion. Chez plusieurs de nos patients, on note une perte de propofol de la circulation artérielle pulmonaire vers le parenchyme pulmonaire. L'influence exacte de cette perte sur la différence artério-veineuse ne peut être déterminée avec précision puisqu'on ne peut pas savoir s'il s'agit d'une distribution non complétée ou d'extraction (que ce soit métabolisme ou élimination). La possibilité d'un échantillonnage prolongé et/ou plus fréquent en vue d'avoir plus de prélèvements à l'état d'équilibre, pourrait être envisagée mais sa faisabilité dépend hautement du type de chirurgie et de considérations éthiques.

Une revue des articles publiés au courant des dernières années suggère que le débat sur le captage pulmonaire, mais surtout sur la nature de la contribution pulmonaire à l'élimination du propofol n'est pas encore totalement élucidé chez l'homme. D'une part, He et coll. ^[79], concluent qu'un captage pulmonaire assez important (28%) du propofol est observé chez des patients sous chirurgie cardiaque après premier passage pulmonaire. Il semble plutôt résulter d'une redistribution vers les tissus et non d'un métabolisme. Dans cette même étude, les auteurs n'ont pas observé d'extraction pulmonaire chez ces patients en état de pseudo-équilibre déduisant ainsi que le poumon ne semble pas être un site contributeur au métabolisme extra-

hépatique. Une étude plus récente chez des patients sous transplantation hépatique ^[152] reconferme l'existence d'une voie extra-hépatique mais conclut que le poumon n'est pas un des sites contributeurs majeurs. D'autre part, Andrzej et coll. ^[78] déduisent que, chez l'homme sous anesthésie générale, les poumons participent à l'élimination du propofol en transformant ce dernier en un de ses métabolites majeurs le 2, 6-diisopropyl-1, 4-quinol. Une diminution des concentrations post-pulmonaire du propofol ainsi qu'une augmentation des concentrations du métabolite a été observée chez une cinquantaine de patients. Ce qui distingue cette dernière étude est l'effectif élevé des patients sous étude (58 patients sous anesthésie générale) l'introduction d'une méthode analytique par chromatographie à phase gazeuse (GC) pour quantifier les métabolites.

Présentement, le captage pulmonaire du propofol continue à susciter l'intérêt des chercheurs et anesthésistes sous un autre angle. En effet, le contrôle ou monitoring continu des concentrations sanguines des anesthésiques intraveineux tout au long d'une anesthésie n'est pas facilement réalisable. Il n'existe pas un moyen direct pour évaluer ces concentrations comme c'est le cas pour les anesthésiques volatiles. Pour estimer les concentrations du propofol dans la circulation systémique, les anesthésistes se fient sur des simulations pharmacocinétiques qui, quoique que très efficaces, ne reflètent pas les véritables concentrations mais aident à les prédire.

Se basant sur les propriétés physico-chimiques et la volatilité du propofol (tel que discuté préalablement pour nos hypothèses de cette étude) et par conséquent, en présumant que le propofol pourrait être exhalé, plusieurs auteurs ont poussé les investigations dans ce sens. Déjà

en 2003, Harrison et coll. [153] sont les premiers à démontrer chez un patient que le propofol administré de façon intraveineuse est décelable dans le gaz alvéolaire expiré.

Étant donné son point d'ébullition très élevé, on s'attend à de très basses concentrations dans le gaz alvéolaire. Des études plus récentes chez les animaux [145] ainsi que chez l'homme [154], [155] ont tenté à l'aide de plusieurs techniques de mesurer les concentrations de propofol dans l'air expiré et de démontrer une corrélation entre ces dernières et les concentrations plasmatiques dans le but de les utiliser comme substitut en monitoring clinique (i.e. dans le but d'arriver à un concept similaire à la CAM des anesthésiques volatils).

Takita et coll. [154] ont mesuré le propofol exhalé de façon continue par PTR-MS (réaction de transfert de proton- spectrométrie de masse) alors qu'un autre groupe [155] utilise IMR-MS (réaction ion-molécule- spectrométrie de masse). Les limitations liées à ces deux méthodes restent à investiguer. Dans ces études, on note une corrélation linéaire entre les concentrations plasmatiques et alvéolaires. Un monitoring clinique non invasif du propofol est donc plausible. Par contre, ces études n'ont pas investigué la possibilité que le poumon puisse métaboliser le propofol. Ceci pourrait, entre autres, influencer la corrélation entre les concentrations plasmatiques et alvéolaires.

15 Conclusion

Étant donné les limites inhérentes à toute étude pilote, nous ne pouvons exclure une contribution pulmonaire à l'élimination de propofol. Nous ne pouvons pas, par contre, commenter sur la nature de cette contribution. Cette étude renchérit la controverse observée

dans la littérature et la possibilité d'un métabolisme pulmonaire du propofol, quoique minime, mériterait d'autres investigations.

16 Références

1. Anesthésie, in *Dictionnaire de Médecine*, 1993, Collection Médecine-Sciences p. p. 50/1010.
2. Chappard, D. *L'infirmier anesthésiste et le monitoring de la de curarisation*. 2010; Available from: <http://www.infirmiers.com-pdf-tip-damien-chappard.pdf>.
3. Angel, A., *Central neuronal pathways and the process of anaesthesia*. Br J Anaesth., 1993. **71**(1): p. 148-63.
4. Cousin.MT, F.B., Gouye.L., , *Petit précis d'anesthésie: à l'usage des non anesthésistes*. 2001: Collection Reflexes.
5. Roewer.N, T.H., in *Atlas de Poche d'Anesthésie*. 2005, Collection Médecine-Sciences. p. page 5 / 374.
6. AE, G., *Inhalational Anesthesia: A Fundamental Guide*. . New York, Macmillan,, 1937.
7. Barvais. L. *Anesthésie, Automation et Aide à la décision*. Available from: Repéré à : <http://www.univ-hospitals.be/cms/upload/pdf/14%20ULB%20-%20anesthésie%20fr.pdf>.
8. Gérard.E, M.H., *Pratique odontologique au bloc opératoire De la chirurgie ambulatoire à l'anesthésie générale*. Edition CdP. ed. Vol. Chapter 1. 2010.
9. Réanimation, A.F.d.A.e.d., *Information Médicale sur l'anesthésie*. 2007. **26** p. 620–621.
10. Kirere, M. *Cours de Réanimation*. 2005; Available from: <http://www.nyankunde.org/documentation/Anesthésie.pdf>.
11. P, A., *Hypnotiques intraveineux*. Traité d'Anesthésie GénéraleB Dalens Ed ; Arnette, Paris 2001, Partie II.
12. Bonet.F, L.A. *Anesthésie locale, locorégionale et générale*. . Available from: <http://imm.univ-lyon1.fr-internat-download-item67c.pdf>
13. Bazin J.-E., V.M., Petit.E, Futier.E., , *L'induction anesthésique*. 2008.
14. générale, A., in *Extrait de Larousse Médical*.
15. Jouffroy.R, C.B., Agostini-Maintenant.MM, Kavafyan-Lasserre.J, Peuch.C, Mantz.J., , *Réveil de l'anesthésie générale*. . 2007.
16. Anesthésie-Réanimation. *Sommaire des Cours disponibles*. Available from: Repéré à : http://perso.infonie.fr/frankpaillard/anesthésie_cours2.htm# Anatomie Physiologie Pathologies.
17. Kopp Lugli, A., C.S. Yost, and C.H. Kindler, *Anaesthetic mechanisms: update on the challenge of unravelling the mystery of anaesthesia*. Eur J Anaesthesiol, 2009. **26**(10): p. 807-20.
18. Dalens.B. *Traité d'Anesthésie Générale*. . 2004; Available from: Repéré à : <http://urgentologue.free.fr/dmdocuments/anesthésie/Dalens.pdf>
19. générale., B.d.p., *Précis de Pharmacologie* 2010: Les Presses de l'Université de Montréal
20. H.H., M., *Zur Theorie der Alkoholnarkose. I. Mit welcher Eigenschaft der Anaesthesiabedingt ihre narkotische Wirkung ?* Arch Exper Pathol Pharmacol. **1899;42:109-11.**

21. Viet-Cuong. Nguyen. *Étude comparative du sufentanil versus remifentanil en anesthésie générale au centre hospitalière de Neufchateau en termes de cout et d'efficacité.* 2012; Available from: Thèse Repéré à : http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2012_NGUYEN_VIET-CUONG.pdf.
22. Laudénbach, V., J. Mantz, and J.M. Desmonts, [*Understanding of molecular biology*]. Ann Fr Anesth Reanim, 1999. **18**(7): p. 725-47.
23. Sakmann, B. and E. Neher, *Patch clamp techniques for studying ionic channels in excitable membranes.* Annu Rev Physiol, 1984. **46**: p. 455-72.
24. Franks, N.P. and W.R. Lieb, *Molecular and cellular mechanisms of general anaesthesia.* Nature, 1994. **367**(6464): p. 607-14.
25. Rudolph, U. and B. Antkowiak, *Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics.* Nat Rev Neurosci, 2004. **5**(9): p. 709-20.
26. Keïta-Meyer.H, D.S. *Mécanismes d'action des agents de l'anesthésie.* 2006; Available from: Repéré à : http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca06/html/ca06_02/ca06_02.htm.
27. Clarke, A.J., *The mode of action of drugs on cells.* London; Edward Arnold, 1933.
28. Philippe Gomis, D. *Anesthésie par inhalation. Bases physiologiques (physico-chimie, physiologie, pharmacocinétique)* 2005; CHU Reims, Cours EIADE:[
29. Debaene.B, *Halogénés : lesquels choisir?* . 2010.
30. Hemmings, H.C., Jr., et al., *Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action.* Trends Pharmacol Sci, 2005. **26**(10): p. 503-10.
31. *Médicaments de l'anesthésie générale.* 2003; Available from: Repéré à : <http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULE06/document/Anesth%E9sie/MedAnesthGenerale.pdf?cidReq=MODULE06>.
32. *injectables., A.g.;* Available from: Repéré à : <http://www.cbip-vet.be/fr/texts/FZSOOOL1AL2a.php>.
33. Marie-Thérèse Cousin, B.F., Louise Gouyet, *Petit précis d'anesthésie: à l'usage des non anesthésistes.* Heures de France ed. Vol. Chap 3. 2001. pp.44 to 58.
34. Wang, H. and L.M. Tompkins, *CYP2B6: new insights into a historically overlooked cytochrome P450 isozyme.* Curr Drug Metab, 2008. **9**(7): p. 598-610.
35. Hughes, M.A., P.S. Glass, and J.R. Jacobs, *Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs.* Anesthesiology, 1992. **76**(3): p. 334-41.
36. Auroy, Y., et al., [*Anesthetics in surgery*]. Ann Fr Anesth Reanim, 1998. **17**(11): p. 1324-41.
37. Clergue.F, C.M., Murat.I, , *Critères de choix d'un agent halogéné.* 2006.
38. Eger, E.I., 2nd, *Desflurane animal and human pharmacology: aspects of kinetics, safety, and MAC.* Anesth Analg, 1992. **75**(4 Suppl): p. S3-7; discussion S8-9.
39. Saidman, L.J. and E.I. Eger, 2nd, *EFFECT OF NITROUS OXIDE AND OF NARCOTIC PREMEDICATION ON THE ALVEOLAR CONCENTRATION OF HALOTHANE REQUIRED FOR ANESTHESIA.* Anesthesiology, 1964. **25**: p. 302-6.
40. Calverley, R.K., et al., *Cardiovascular effects of enflurane anesthesia during controlled ventilation in man.* Anesth Analg, 1978. **57**(6): p. 619-28.
41. Munson, E.S., et al., *The effects of halothane, fluroxene and cyclopropane on ventilation: a comparative study in man.* Anesthesiology, 1966. **27**(6): p. 716-28.

42. Gronert, G.A., J. Mott, and J. Lee, *Aetiology of malignant hyperthermia*. Br J Anaesth, 1988. **60**(3): p. 253-67.
43. Viviani X. *Propofol (Diprivan®)*. 1989; Available from: Repéré à <http://urgencetaysir.over-blog.com/article-utilisation-pratique-de-propofol-62103344.html>.
44. Scott, J.C., J.E. Cooke, and D.R. Stanski, *Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil*. Anesthesiology, 1991. **74**(1): p. 34-42.
45. Lagnea F, T.M.M.J. *Applications cliniques de la pharmacologie des agents anesthésiques intraveineux (hypnotiques et morphiniques)*. 2003; Available from: Repéré à : http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca03/html/ca03_11/ca03_11.htm.
46. Kruger-Thiemer, E., *Continuous intravenous infusion and multicompartment accumulation*. Eur J Pharmacol, 1968. **4**(3): p. 317-24.
47. Navarro V, M.J.-X., *Pharmacologie des agents utilisés dans le mal épileptique*. 2009. **18**: p. 60-69.
48. Mazoit, J.-X. *Pharmacologies des agents anesthésiques intraveineux : la règle et l'exception*. 2012; Available from: Repéré à : http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Pharmacologie_des_agents_anesthésiques_IV_la_règle_et_les_exceptions.pdf.
49. James, R. and J.B. Glen, *Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents*. J Med Chem, 1980. **23**(12): p. 1350-7.
50. Glen, J.B., *Animal studies of the anaesthetic activity of ICI 35 868*. Br J Anaesth, 1980. **52**(8): p. 731-42.
51. Adam, H.K., et al., *Pharmacokinetic evaluation of ICI 35 868 in man. Single induction doses with different rates of injection*. Br J Anaesth, 1983. **55**(2): p. 97-103.
52. Glen, J.B. and S.C. Hunter, *Pharmacology of an emulsion formulation of ICI 35 868*. Br J Anaesth, 1984. **56**(6): p. 617-26.
53. Vidal. *Drug Monograph DIPRIVAN 10 mg/ml* 2014; Available from: Repéré à : <http://www.vidal.fr/Medicament/diprivan-94920.htm>.
54. Reference: F. *Drug monograph. Diprivan®* 2008 December 2013]; Available from: Repéré à http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/019627s0461bl.pdf.
55. Cockshott, I.D., *Propofol ('Diprivan') pharmacokinetics and metabolism--an overview*. Postgrad Med J, 1985. **61 Suppl 3**: p. 45-50.
56. Gepts, E., et al., *Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans*. Anesth Analg, 1987. **66**(12): p. 1256-63.
57. Kane, M, B.A., *utilisation du propofol comme agent d'induction en anesthésie d'urgence*. Urgence med 1991. **10 (5)**: p. 242-244.
58. Kanto, J. and E. Gepts, *Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol*. Clin Pharmacokinet, 1989. **17**(5): p. 308-26.
59. Garrido, M.J., et al., *[Characterization of propofol binding to plasma proteins and possible interactions]*. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 1994. **41**(6): p. 308-12.
60. Mazoit, J.X. and K. Samii, *Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics*. Br J Clin Pharmacol, 1999. **47**(1): p. 35-42.

61. Dailland, P., et al., *Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study.* *Anesthesiology*, 1989. **71**(6): p. 827-34.
62. Langley, M.S. and R.C. Heel, *Propofol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and use as an intravenous anaesthetic.* *Drugs*, 1988. **35**(4): p. 334-72.
63. Schuttler, J., H. Stoeckel, and H. Schwilden, *Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of propofol ('Diprivan') in volunteers and surgical patients.* *Postgrad Med J*, 1985. **61 Suppl 3**: p. 53-4.
64. Nathan, N., et al., *Pharmacokinetics of propofol and its conjugates after continuous infusion in normal and in renal failure patients: a preliminary study.* *Acta Anaesthesiol Belg*, 1993. **44**(3): p. 77-85.
65. Guitton, J., et al., *Possible involvement of multiple human cytochrome P450 isoforms in the liver metabolism of propofol.* *Br J Anaesth*, 1998. **80**(6): p. 788-95.
66. Hay Kraus, B.L., et al., *Evidence for propofol hydroxylation by cytochrome P4502B11 in canine liver microsomes: breed and gender differences.* *Xenobiotica*, 2000. **30**(6): p. 575-88.
67. Ederberg, S., et al., *The effects of propofol on cerebral blood flow velocity and cerebral oxygen extraction during cardiopulmonary bypass.* *Anesth Analg*, 1998. **86**(6): p. 1201-6.
68. Simons, P.J., et al., *Disposition in male volunteers of a subanaesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14C-propofol.* *Xenobiotica*, 1988. **18**(4): p. 429-40.
69. Sneyd, J.R., P.J. Simons, and B. Wright, *Use of proton nmr spectroscopy to measure propofol metabolites in the urine of the female Caucasian patient.* *Xenobiotica*, 1994. **24**(10): p. 1021-8.
70. Favetta, P., et al., *Detection of new propofol metabolites in human urine using gas chromatography/mass spectrometry and liquid chromatography/mass spectrometry technique.* *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2000. **14**(20): p. 1932-6.
71. Lange, H., et al., *Hepatic and extrahepatic disposition of propofol in patients undergoing coronary bypass surgery.* *Br J Anaesth*, 1990. **64**(5): p. 563-70.
72. Short, C.E. and A. Bufalari, *Propofol anesthesia.* *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 1999. **29**(3): p. 747-78.
73. PF., W., *Propofol: pharmacokinetics and pharmacodynamics.* *Seminar in Anesthesia* 1998. **7**: 4-2, .
74. Veroli, P., et al., *Extrahepatic metabolism of propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation.* *Br J Anaesth*, 1992. **68**(2): p. 183-6.
75. Servin, F., O. Huot, and J.M. Desmonts, *[Use of a continuous infusion of propofol in maintaining anesthesia].* *Ann Fr Anesth Reanim*, 1987. **6**(1): p. 29-32.
76. Mather, L.E., et al., *Propofol: assay and regional mass balance in the sheep.* *Xenobiotica*, 1989. **19**(11): p. 1337-47.
77. Servin, F.M.D.T., L.; Farinotti, R. Ph.D.; Marmuse, J. P. M.D.; Desmonts, J. M. M.D., *LUNG CONTRIBUTION TO PROPOFOL CLEARANCE: A STUDY IN ISOLATED RAT LUNGS.* *Anesthesiology*: , 1988. **Volume 69** (Issue 3A): p. ppg A462.
78. Dawidowicz, A.L., et al., *The role of human lungs in the biotransformation of propofol.* *Anesthesiology*, 2000. **93**(4): p. 992-7.

79. He, Y.L., et al., *Pulmonary disposition of propofol in surgical patients*. *Anesthesiology*, 2000. **93**(4): p. 986-91.
80. Raouf, A.A., et al., *Extrahepatic glucuronidation of propofol in man: possible contribution of gut wall and kidney*. *Eur J Clin Pharmacol*, 1996. **50**(1-2): p. 91-6.
81. Hiraoka, H., et al., *Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain*. *Br J Clin Pharmacol*, 2005. **60**(2): p. 176-82.
82. Takizawa, D., et al., *Human kidneys play an important role in the elimination of propofol*. *Anesthesiology*, 2005. **102**(2): p. 327-30.
83. Ananthanarayan, C. and J.A. Fisher, *Why was the urine green?* *Can J Anaesth*, 1995. **42**(1): p. 87-8.
84. George, C.F., *Drug kinetics and hepatic blood flow*. *Clin Pharmacokinet*, 1979. **4**(6): p. 433-48.
85. Kay, N.H., et al., *Disposition of propofol in patients undergoing surgery. A comparison in men and women*. *Br J Anaesth*, 1986. **58**(10): p. 1075-9.
86. Hales, T.G. and J.J. Lambert, *The actions of propofol on inhibitory amino acid receptors of bovine adrenomedullary chromaffin cells and rodent central neurones*. *Br J Pharmacol*, 1991. **104**(3): p. 619-28.
87. Collins, G.G., *Effects of the anaesthetic 2,6-diisopropylphenol on synaptic transmission in the rat olfactory cortex slice*. *Br J Pharmacol*, 1988. **95**(3): p. 939-49.
88. Golan, D., *Pharmacology of GABAergic and Glutaminergic Neurotransmission. Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. 2008: Lippincott Williams & Wilkins.
89. Trapani, G., et al., *Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships, and drug delivery*. *Curr Med Chem*, 2000. **7**(2): p. 249-71.
90. Vuyk, J., et al., *Pharmacodynamics of propofol in female patients*. *Anesthesiology*, 1992. **77**(1): p. 3-9.
91. Nishikawa, K. and Y. Kidokoro, *Halothane presynaptically depresses synaptic transmission in wild-type Drosophila larvae but not in halothane-resistant (har) mutants*. *Anesthesiology*, 1999. **90**(6): p. 1691-7.
92. Claeys, M.A., E. Gepts, and F. Camu, *Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol*. *Br J Anaesth*, 1988. **60**(1): p. 3-9.
93. Boer, F., et al., *Effect of thiopentone, etomidate and propofol on systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass*. *Br J Anaesth*, 1991. **67**(1): p. 69-72.
94. Kotani, Y., et al., *The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties*. *CNS Neurosci Ther*, 2008. **14**(2): p. 95-106.
95. Petit, P., *[Use of Diprivan for prehospital emergencies]*. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1994. **13**(4): p. 643-6.
96. Stark, R.D., et al., *A review of the safety and tolerance of propofol ('Diprivan')*. *Postgrad Med J*, 1985. **61 Suppl 3**: p. 152-6.
97. Duvaldestin, P., *[Respiratory effects of propofol]*. *Ann Fr Anesth Reanim*, 1987. **6**(4): p. 226-7.
98. Glowaski, M.M. and L.A. Wetmore, *Propofol: application in veterinary sedation and anesthesia*. *Clin Tech Small Anim Pract*, 1999. **14**(1): p. 1-9.
99. Fassoulaki, A., *Is propofol an analgesic?* *Eur J Anaesthesiol*, 2011. **28**(7): p. 481-2.

100. Murdoch, J.A. and G.N. Kenny, *Patient-maintained propofol sedation as premedication in day-case surgery: assessment of a target-controlled system*. Br J Anaesth, 1999. **82**(3): p. 429-31.
101. Vandesteene, A., et al., *Effect of propofol on cerebral blood flow and metabolism in man*. Anaesthesia, 1988. **43 Suppl**: p. 42-3.
102. Borgeat, A., *Propofol: pro- or anticonvulsant?* Eur J Anaesthesiol Suppl, 1997. **15**: p. 17-20.
103. Prabhakar, H., et al., *Propofol versus thiopental sodium for the treatment of refractory status epilepticus*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **8**: p. Cd009202.
104. Claassen, J., et al., *Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review*. Epilepsia, 2002. **43**(2): p. 146-53.
105. Korttila, K., et al., *Randomized comparison of recovery after propofol-nitrous oxide versus thiopentone-isoflurane-nitrous oxide anaesthesia in patients undergoing ambulatory surgery*. Acta Anaesthesiol Scand, 1990. **34**(5): p. 400-3.
106. Adnet, P., [*Use of Diprivan in muscular diseases and malignant hyperthermia*]. Ann Fr Anesth Reanim, 1994. **13**(4): p. 490-3.
107. Robinson, F.P. and C.C. Patterson, *Changes in liver function tests after propofol ('Diprivan')*. Postgrad Med J, 1985. **61 Suppl 3**: p. 160-1.
108. Bray, R.J., *Propofol infusion syndrome in children*. Paediatr Anaesth, 1998. **8**(6): p. 491-9.
109. Tonner, P.H. and J. Scholz, *Total intravenous or balanced anaesthesia in ambulatory surgery?* Curr Opin Anaesthesiol, 2000. **13**(6): p. 631-6.
110. Jacobi, J., et al., *Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult*. Crit Care Med, 2002. **30**(1): p. 119-41.
111. Martlew, R.A., et al., *Dose of propofol for laryngeal mask airway insertion in children: effect of premedication with midazolam*. Br J Anaesth, 1996. **76**(2): p. 308-9.
112. Olmos, M., et al., *The combined effect of age and premedication on the propofol requirements for induction by target-controlled infusion*. Anesth Analg, 2000. **90**(5): p. 1157-61.
113. Morcos, W.E. and J.P. Payne, *The induction of anaesthesia with propofol ('Diprivan') compared in normal and renal failure patients*. Postgrad Med J, 1985. **61 Suppl 3**: p. 62-3.
114. Servin, F., et al., *Pharmacokinetics of propofol administered by continuous infusion in patients with cirrhosis. Preliminary results*. Anaesthesia, 1988. **43 Suppl**: p. 23-4.
115. Fahy, L.T., G.A. van Mourik, and J.E. Utting, *A comparison of the induction characteristics of thiopentone and propofol (2,6-di-isopropyl phenol)*. Anaesthesia, 1985. **40**(10): p. 939-44.
116. Valanne, J. and K. Korttila, *Comparison of methohexitone and propofol ('Diprivan') for induction of enflurane anaesthesia in outpatients*. Postgrad Med J, 1985. **61 Suppl 3**: p. 138-43.
117. Kay, B. and T.E. Healy, *Propofol ('Diprivan') for outpatient cystoscopy. Efficacy and recovery compared with althesin and methohexitone*. Postgrad Med J, 1985. **61 Suppl 3**: p. 108-14.
118. Sampson, I.H., et al., *Comparison of propofol and thiamylal for induction and maintenance of anaesthesia for outpatient surgery*. Br J Anaesth, 1988. **61**(6): p. 707-11.

119. Hynynen, M., K. Korttila, and T. Tammisto, *Pain on i.v. injection of propofol (ICI 35 868) in emulsion formulation. Short communication.* Acta Anaesthesiol Scand, 1985. **29**(6): p. 651-2.
120. McCollum, J.S. and J.W. Dundee, *Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents.* Anaesthesia, 1986. **41**(10): p. 995-1000.
121. Stokes, D.N., N. Robson, and P. Hutton, *Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae.* Br J Anaesth, 1989. **62**(2): p. 202-3.
122. Cummings, G.C., et al., *Dose requirements of ICI 35,868 (propofol, 'Diprivan') in a new formulation for induction of anaesthesia.* Anaesthesia, 1984. **39**(12): p. 1168-71.
123. Desmots JM., S.F., *Les nouveaux agents anesthésiques intra-veineux: Le DIPRIVAN.* Informations anesthésiologiques (ICI PHARMA): p. pp 1-12.
124. McKeage, K. and C.M. Perry, *Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults.* CNS Drugs, 2003. **17**(4): p. 235-72.
125. Aziz. K, *Propofol vs. Midazolam. Sedation in mechanically ventilated patients.* . Professional Med J 2005. **12**(3): (Sept): p. 260-266.
126. Vivian. X., B.A., Albanèse J., *Propofol et réanimation : avantages et inconvénients.*; Available from: Repéré à <http://www.mapar.org/article/html/1/Propofol%20et%20r%C3%A9animation%20:%20%20avantages%20et%20inconv%C3%A9nients.html>.
127. McCollum, J.S., et al., *Dose response studies with propofol ('Diprivan') in unpremedicated patients.* Postgrad Med J, 1985. **61** Suppl 3: p. 85-7.
128. Adam, H.K., B. Kay, and E.J. Douglas, *Blood disopropofol levels in anesthetised patients. Correlation of concentrations after single or repeated doses with hypnotic activity.* Anaesthesia, 1982. **37**(5): p. 536-40.
129. thoracique., A.p.e., 1999-2008.
130. coll, J.P.C.e., *Anatomie générale* Edition Masson, 6ème Edition, Anatomie générale
131. Bo Olsson, E.B., Lars Borgström, Staffan Edsbäcker, Stefan Eirefelt, Katarina Ekelund, Lena Gustavsson, and Tove Hegelund-Myrbäck; , *Pulmonary Drug Metabolism, Clearance and Absorption. Chapter 2:* p. p.21-50.
132. RM, P., *Uptake, accumulation, and metabolism of chemicals by the lung.* Bahkle YS, Vane JR, eds. Metabolic Functions of the Lung. New York: Marcel Dekker, 1977: p. 123-71.
133. Boer, F., *Drug handling by the lungs.* Br J Anaesth, 2003. **91**(1): p. 50-60.
134. Rothstein, P., J.S. Cole, and B.R. Pitt, *Pulmonary extraction of [3H]bupivacaine: modification by dose, propranolol and interaction with [14C]5-hydroxytryptamine.* J Pharmacol Exp Ther, 1987. **240**(2): p. 410-4.
135. Figaro, L., *Pontage aorto coronarien.* 2013.
136. Richard I. Hall, *Changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs administered during cardiopulmonary.* Department of Anesthesiology, Pharmacology and Surgery, Dalhousie University, Queen Elizabeth II Health Sciences Centre.
137. Leguerrier.A, *La chirurgie cardio-vasculaire* 2008.
138. St-Luc., C.u. *Pontage Coronaire.* Available from: Repéré à <http://www.saintluc.be/services/medicaux/chirurgie-cardio/doc-pontagecoronarien.php>.
139. Dawson, P.J., et al., *The effects of cardiopulmonary bypass on total and unbound plasma concentrations of propofol and midazolam.* J Cardiothorac Vasc Anesth, 1997. **11**(5): p. 556-61.

140. Bjorksten, A.R., et al., *The effects of cardiopulmonary bypass on plasma concentrations and protein binding of methohexital and thiopental*. J Cardiothorac Anesth, 1988. **2**(3): p. 281-9.
141. Cockshott, I.D., et al., *Pharmacokinetics of propofol in female patients. Studies using single bolus injections*. Br J Anaesth, 1987. **59**(9): p. 1103-10.
142. Gray, P.A., et al., *Propofol metabolism in man during the anhepatic and reperfusion phases of liver transplantation*. Xenobiotica, 1992. **22**(1): p. 105-14.
143. Weitering, J.G., K.R. Krijgsheld, and G.J. Mulder, *The availability of inorganic sulphate as a rate limiting factor in the sulphate conjugation of xenobiotics in the rat? Sulphation and glucuronidation of phenol*. Biochem Pharmacol, 1979. **28**(6): p. 757-62.
144. GJ., M., *Sulfatation of drugs and related compounds*. Boca Raton: CRC Press, 1981.
145. Grossherr, M., et al., *Discontinuous monitoring of propofol concentrations in expired alveolar gas and in arterial and venous plasma during artificial ventilation*. Anesthesiology, 2006. **104**(4): p. 786-90.
146. Simons, P.J., et al., *Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of ¹⁴C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit*. Xenobiotica, 1991. **21**(10): p. 1243-56.
147. Major, E., et al., *Influence of sample site on blood concentrations of ICI 35868*. Br J Anaesth, 1983. **55**(5): p. 371-5.
148. Matot, I., et al., *Pulmonary uptake of propofol in cats. Effect of fentanyl and halothane*. Anesthesiology, 1993. **78**(6): p. 1157-65.
149. Dogra S, I.P., Cockshott ID, Foy JM, *Pulmonary extraction of propofol in post-cardio pulmonary bypass patients*. J Drug Dev, 1989. **2 (suppl 2): 133**.
150. Roerig, D.L., et al., *First pass uptake of fentanyl, meperidine, and morphine in the human lung*. Anesthesiology, 1987. **67**(4): p. 466-72.
151. Morgan, D.J., G.A. Campbell, and D.P. Crankshaw, *Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion*. Br J Clin Pharmacol, 1990. **30**(1): p. 144-8.
152. Chen, Y.Z., et al., *Do the lungs contribute to propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno-venous bypass?* Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006. **5**(4): p. 511-4.
153. Harrison, G.R., et al., *Real-time breath monitoring of propofol and its volatile metabolites during surgery using a novel mass spectrometric technique: a feasibility study*. Br J Anaesth, 2003. **91**(6): p. 797-9.
154. Takita, A., K. Masui, and T. Kazama, *On-line monitoring of end-tidal propofol concentration in anesthetized patients*. Anesthesiology, 2007. **106**(4): p. 659-64.
155. Hornuss, C., et al., *Real-time monitoring of propofol in expired air in humans undergoing total intravenous anesthesia*. Anesthesiology, 2007. **106**(4): p. 665-74.