

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2017

### **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le lundi 11 septembre 2017  
par **Sabrina YANI**

Etude pharmacocinétique par méthode de microdialyse de l'administration répétée  
de céfoxitine par voie intraveineuse au décours d'une chirurgie abdominale  
carcinologique (> 4 heures)

#### **COMPOSITION DU JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE

**Membres** : Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ  
Monsieur le Professeur Michel CARRETIER

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Matthieu BOISSON





*Le Doyen,*

Année universitaire 2016 - 2017

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (**surnombre jusqu'en 08/2019**)
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

**Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

**Maître de conférences des universités de médecine générale**

- BOUSSAGEON Rémy

**Professeur associé des disciplines médicales**

- ROULLET Bernard, radiothérapie

**Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

**Professeurs émérites**

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Bertrand DEBAENE**, vous me faites l'honneur de présider ce jury. Merci pour la formation que vous nous offrez et pour la rigueur que vous nous inculquez. Je suis fière d'avoir été formée à votre école et de pouvoir continuer à y exercer. Soyez assuré de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Olivier MIMOZ**, vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, votre confiance et vos encouragements. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Michel CARRETIER**, vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Matthieu BOISSON**, merci d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Travailler avec toi a été un plaisir et un honneur. Merci pour tes conseils, ta disponibilité et ta rigueur. Tu es un modèle pour moi. Je te remercie pour ton aide tout au long de ce travail, ta confiance et ta gentillesse.  
Sois assuré de mon profond respect.

## REMERCIEMENTS

**A ma Maman, Nadia,** pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir aimée, soutenue et aidée en toutes circonstances. Ta force, ta patience et ta douceur à toute épreuve sont un modèle pour moi.

**A mon Papa,** merci de tout ce que tu as fait pour qu'on ait le choix de la liberté et de l'indépendance. Je ne l'oublierai jamais.

**A ma sœur jumelle et meilleure amie, Imène,** grandir avec toi a rendu la vie tellement plus facile ! J'admire la femme que tu es devenue, toi qui a toujours choisi de vivre tes rêves sans limite. A ta folie et ton courage qui me fascineront toujours !

**A mes grands frères, Nasser et Sami,** merci de nous avoir montré le chemin à suivre et merci de prendre si bien soin de nous depuis tant d'années.

**A mes belles-sœurs, Marion et Oriane, et mon beau-frère Manuel,** vous compter parmi les nôtres est un vrai bonheur !

**A ma Princesse Lila et mes neveux Liam, Nils et Adam,** qui illuminent nos vies.

**A Mano et Sido,** merci d'être mes formidables grands-parents : je vous aime ... A LA FOLIE !

**A la famille Guellati, Zora, Zouhir, Hania, Ryma et Amine,** ma deuxième famille, merci pour nos aventures estivales et ces moments inoubliables partagés ensemble.

**A mes oncles et tantes, cousins et cousines** de Paris, Alger et Constantine.

**A Pierre-Marc,** merci pour ton soutien, ta confiance et notre complicité.

## **REMERCIEMENTS :**

**A mes amis,**

**A Julie et Emilie,** mes amies de lycée.

**A Laura, Marion, Caro et Séverine** qui ont rendues ces années de fac inoubliables. Nous avons pris des chemins différents mais rien n'a changé. Vous retrouver est toujours un plaisir depuis toutes ces années.

**A Leïla** et à ton précieux soutien.

**A Adeline D et Dominique D** pour tout ce qu'ils m'ont appris et aux compères de l'atelier : Lucie, Robin, Thibault et Maxime.

**A la famille Kalb,** Alain, Didi, Léa et Alexis.

**A mes amis rencontrés durant ces années d'internat :** Antoine et Anaïs, Cynthia, Papouche, Florent.

**A Stéphanie R, Florine, Pauline D,** votre générosité, votre fidélité et votre soutien ont été précieux ces dernières années.

**Merci à toute l'équipe d'Angoulême : médicale , Christophe C., Sylvie C. David S., Stéphane R., Charles L., et paramédicale.** Merci pour tout ce que vous m'avez appris, votre rigueur et votre passion. Merci de m'avoir fait confiance.

**Merci à l'équipe médicale et paramédicale du CH de La Rochelle** et à ce semestre inoubliable !

**Merci à l'équipe médicale et paramédicale du CH de Saintes** pour votre accueil et votre apprentissage.

**Merci à la réanimation chirurgicale du CHU de Poitiers :** merci à tous les médecins : Leïla pour ta confiance et ton apprentissage, Hodanu pour ton soutien, tes conseils, ta sagesse et ta rigueur, à Franck pour ta gentillesse, à Amélie pour ta patience, Thomas pour ton goût du travail bien fait. Merci à toute l'équipe paramédicale.

**Merci à l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation médicale du CHU de Poitiers** : merci à Rémi pour sa rigueur et sa curiosité sans limite, à Anne, Delphine, Angeline, Arnaud et Jean-Pierre.

**Merci à l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation neurochirurgicale du CHU de Poitiers** : merci au Professeur Claire Dahyot, à Elsa, Benoît, Rémy et Thierry pour tout ce qu'ils m'ont appris.

**Merci à l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation cardio-thoracique du CHU de Poitiers** : Stéphane, Corentin, Thomas, Claire, Fatima, Denis.

**Merci à l'équipe du CHU de Limoges pour leur accueil et leur générosité** : merci à Simon K., Mr Boulogne, Anne V., Charles, François, Patrick, Claire, Agnès.

**Merci aux anesthésistes du bloc Jean Bernard** : à toute l'équipe du bloc BU/ortho, à Anne et Sophie pour leur rigueur, efficacité et gentillesse, à Louis Marie, la force tranquille, à Bastien, Yohan, Laurent ; à toute l'équipe de viscérale : Danièle, Karine, Louis, Denis, Matthieu, Elena, pour vos conseils et votre disponibilité : c'est toujours un plaisir de papoter autour d'un café avec vous.

**Merci à toute l'équipe paramédicale du bloc Jean Bernard et de la Salle de Réveil.**

**Merci à ma petite famille d'anesthésie-réanimation, mes co-internes de promo** : Damien, Stéphanie, Solène, Pierre-Alain, Mirza, Ismael, Ulrich et Virginie. Votre soutien, disponibilité et gentillesse ont été inestimables toutes ces années.

**A tous les internes qui ont rendu chaque semestre un peu spécial** : Anouk, Damien B., Maéva, Chachou, Marie, Carine, Bénédicte, Laurent.

**A ceux qui sont ou ont été mes chefs de clinique** Thibault L., Corentin, Matthieu, Thomas, Franck, Elsa, Louis-Marie, Thibault P., Ludivine, Yohann.

**Aux secrétaires du DAR** Laurence et Isabelle.

**Aux attachées de recherche clinique**, en particulier Anne-Laure, pour ton aide dans ce travail, à Sabrina et Nadia.



## **ABBREVIATIONS**

**ASA** : American Society of Anesthesiologists

**ASAT** : Alanine Amino Transférase

**ALAT** : Aspartate Amino Transférase

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**AUC** : area under curve = aire sous la courbe

**CHIP** : Chimio-hyperthermie intrapéritonéale

**Cmax** : Concentration maximale

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice

**IMC** : indice de masse corporelle

**LDH** : lactate déshydrogénase

**MD** : microdialyse

**NNIS** : National Nosocomial Infections Surveillance

**NR** : non réalisé

**p** : plasmatique

**Q1, Q3** : 1<sup>er</sup> quartile, 3<sup>ème</sup> quartile

**RCP** : résumé caractéristique produit

**t** : tissulaire

**T** : totale

## SOMMAIRE:

<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>I.1 Les infections du site opératoire .....</b>	<b>12</b>
I.1.1 Epidémiologie .....	12
I.1.2 Antibioprophylaxie .....	12
<b>I.2 Chirurgie digestive sous-mésocolique .....</b>	<b>13</b>
<b>I.3 Céfoxitine .....</b>	<b>13</b>
<b>I.4 La microdialyse .....</b>	<b>14</b>
<b>I.5 Justification de l'étude.....</b>	<b>14</b>
<b>I.6 Objectifs de l'étude .....</b>	<b>15</b>
<b>II. PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>16</b>
<b>II.1 Sélection des patients.....</b>	<b>16</b>
II.1.1 Critères d'inclusion .....	16
II.1.2 Critères de non inclusion.....	16
<b>II.2 Méthodologie de la recherche.....</b>	<b>17</b>
II.2.1 Plan expérimental.....	17
II.2.2 Traitement administré et posologie.....	17
<b>II.3 Critères d'évaluation.....</b>	<b>18</b>
II.3.1 Critères d'évaluation principaux .....	18
II.3.2 Critère d'évaluation secondaire .....	19
<b>II.4 Déroulement de l'étude .....</b>	<b>19</b>
II.4.1 Inclusion.....	19
II.4.2 Etude pharmacocinétique .....	19
II.4.3 Sortie d'étude .....	22
II.4.4 Cahier d'observation .....	22
<b>II.5 Analyse statistique.....</b>	<b>23</b>
<b>II.6 Tolérance : les évènements indésirables.....</b>	<b>24</b>
II.6.1 Concernant le traitement: .....	24
II.6.2 Concernant la sonde de microdialyse.....	24

<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>25</b>
<b>III.1 Population</b> .....	<b>25</b>
<b>III.2 Pharmacocinétique plasmatique</b> .....	<b>28</b>
III.2.1 Profils pharmacocinétiques de la céfoxitine plasmatique totale et libre .....	28
III.2.2 Evolution de la liaison protéique .....	31
III.2.3 Aires sous la courbe .....	31
<b>III.3 Pharmacocinétique tissulaire</b> .....	<b>33</b>
III.3.1 Rendement des sondes par technique de rétro dialyse .....	33
III.3.2 Profils pharmacocinétiques tissulaires de la céfoxitine libre .....	33
<b>III.4 Pharmacodynamie</b> .....	<b>34</b>
III.4.1 A l'incision.....	34
Au cours de l'intervention .....	35
<b>III.5 Effets indésirables</b> .....	<b>37</b>
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>38</b>
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>42</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>43</b>
<b>VII. SERMENT D'HIPPOCRATE</b> .....	<b>47</b>
<b>VIII. RESUME</b> .....	<b>48</b>

---

# **I. INTRODUCTION :**

## **I.1 Les infections du site opératoire**

### **I.1.1 EPIDEMIOLOGIE :**

L'infection du site opératoire est une des causes les plus importantes de morbidité post-opératoire. Malgré l'amélioration de la préparation cutanée et de la réalisation de l'antibioprophylaxie, l'incidence de l'infection du site opératoire peut atteindre près de 11% des patients dans la catégorie la plus à risque (Score NNIS à 3, soit les patients ASA  $\geq$  3, durée de la chirurgie > 75<sup>ème</sup> percentile de la durée de référence, Altmeier 3 et 4) (1). En raison du surcoût de ces infections (prolongation de la durée de séjour, antibiothérapie large spectre, réintervention ...) et de l'augmentation de la mortalité (mortalité deux fois plus importante au cours du séjour) qui y sont associés (2,3), la diminution de l'incidence des infections du site opératoire est une priorité de santé publique depuis de nombreuses années.

### **I.1.2 ANTIBIOPROPHYLAXIE :**

#### ***I.1.2.1 Principe :***

Une antibioprophylaxie adaptée est l'un des moyens les plus efficaces pour prévenir les infections du site opératoire (4). Particulièrement recommandée pour la chirurgie dite « propre-contaminée » comme la chirurgie carcinologique touchant au tube digestif, elle permet de diminuer de 50 % l'incidence des infections du site opératoire.

L'objectif de l'antibioprophylaxie est d'atteindre une concentration de la forme libre (active) de l'antibiotique supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la flore bactérienne ciblée, de l'incision jusqu'à la fermeture cutanée (5), permettant de limiter la prolifération bactérienne au niveau du site opératoire (6).

Le choix de l'antibiotique repose sur la flore bactérienne ciblée qui dépend du type de chirurgie, de la flore endogène du patient et de l'écologie de l'unité d'hospitalisation.

#### ***I.1.2.2 Recommandations :***

En France, les modalités de réalisation de l'antibioprophylaxie ont fait l'objet de recommandations de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation dont la dernière

actualisation date de 2010 (7). Si pour les chirurgies « classiques » de moins de 4 heures, comme la chirurgie colo-rectale, les recommandations reposent le plus souvent sur des méta-analyses solides (8), pour les chirurgies longues (plus de 4 heures), les recommandations sont faiblement documentées (9), notamment pour la fréquence et la posologie des réinjections.

Par ailleurs, les recommandations de posologie reposent sur des populations bactériennes cibles anciennes (années 80). Or, depuis 30 ans, les CMI des bactéries sauvages ont largement augmenté. Ainsi, la CMI 90 de céfoxitine (CMI à laquelle 90% des colonies sont inhibées) pour *Escherichia coli* est passée de 8 µg/mL dans les années 80 à 16 µg/mL dans les années 2000 (10,11).

## **I.2 Chirurgie digestive sous-mésocolique :**

En chirurgie digestive carcinologique, il est fréquent que l'intervention se prolonge au-delà de 4 heures, imposant alors plusieurs réinjections d'antibiotique.

Pour la chirurgie abdominale sous-mésocolique, les bactéries cibles sont les *Escherichia coli*, les *Staphylocoques aureus* sensibles à la méticilline et les bactéries anaérobies. La céfoxitine est donc une des molécules recommandées pour ce type de chirurgie (7,12).

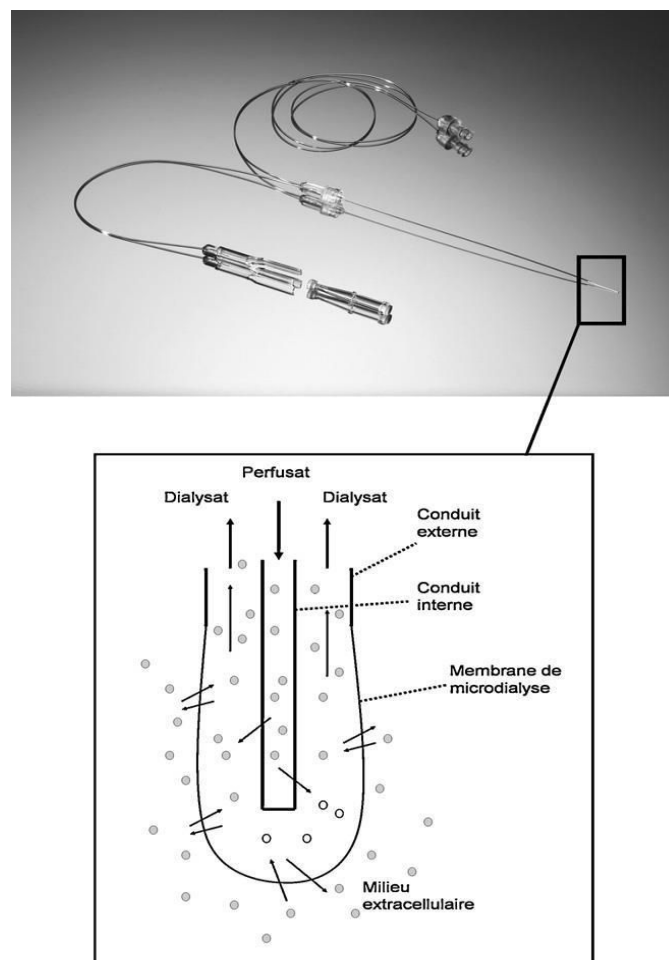
## **I.3 Céfoxitine :**

La céfoxitine (12) est une céphamycine de synthèse appartenant à la famille des céphalosporines de deuxième génération présentant un large spectre bactéricide associant les anaérobies et les bactéries aérobies Gram-positif et Gram-négatif (13). Elle présente une activité bactéricide temps-dépendant et nécessite une concentration tissulaire et plasmatique sous forme libre supérieure à la CMI des bactéries cibles (14). Elle est presque exclusivement éliminée par voie rénale. Chez le sujet sain, elle présente une demi-vie de 0,83 h et un taux de fixation protéique de 52% (15). Sa distribution, son efficacité et son élimination sont directement liées à l'état physiologique du patient (fonction rénale, état nutritionnel, obésité...) (16).

## **I.4 La microdialyse :**

La microdialyse est une technique mini-invasive associant un cathéter avec une membrane en polyuréthane perfusée de façon continue avec une solution physiologique (Perfusion fluid T1, CMA Microdialysis) par l'intermédiaire d'une pompe, recréant ainsi un vaisseau sanguin artificiel où les composés peuvent diffuser passivement dans les deux sens en fonction du gradient de concentration (Figure 1). La concentration de la molécule à étudier recueillie dans le dialysat est proportionnelle à la concentration dans le liquide interstitiel.

**Figure 1 :** Sonde de microdialyse avec vue en détail de la membrane



## **I.5 Justification de l'étude :**

Il n'existe pas d'étude pharmacocinétique s'intéressant aux concentrations de l'antibiotique au site opératoire après plusieurs réinjections.

A ce jour, la majorité des études pharmacocinétiques portant sur l'antibioprophylaxie et en particulier la céfoxitine ne s'intéresse qu'aux concentrations plasmatiques ou dans des échantillons de tissus. Or, afin d'obtenir la concentration tissulaire en antibiotique, les prélèvements de tissus péri-opératoires (tissu sous-cutané, échantillon de pièce opératoire ...) sont généralement broyés puis centrifugés. Cette méthode ne prend alors pas en compte les différents compartiments présents (liquide interstitiel, cellule, vaisseaux...) et la distribution potentiellement différente de l'antibiotique au sein de ces compartiments. Alors que seule la concentration libre en antibiotique est considérée comme ayant une activité bactéricide, une telle méthode de dosage ne permet pas d'évaluer de façon satisfaisante les paramètres pharmacodynamiques (17).

Ainsi, aujourd'hui, pour mesurer la concentration libre d'un antibiotique dans un tissu, seule la microdialyse apparaît comme une technique fiable (18).

## **I.6 Objectifs de l'étude :**

L'objectif principal de l'étude est de décrire les caractéristiques pharmacocinétiques-pharmacodynamiques, plasmatiques et tissulaires, de la céfoxitine après des injections itératives (au moins 3) au cours d'une chirurgie abdominale longue (plus de 4 heures), en utilisant la technique de microdialyse.

## **II. PATIENTS ET METHODES :**

Ce travail présente les résultats de l'étude PROPHYLOXITINE, étude monocentrique pharmacocinétique de phase I, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (France) au bloc opératoire de Chirurgie Viscérale.

Elle a été approuvée par le comité de Protection des Personnes OUEST III et par l'ANSM (N° Eudra CT : 2015-002317-30).

### **II.1 Sélection des patients :**

#### **II.1.1 CRITERES D'INCLUSION :**

Les patients inclus présentaient les critères suivants :

- Patients adultes, âgés de 18 à 80 ans (des deux sexes),
- Patients opérés d'une chirurgie abdominale majeure dont la durée prévisible dépasse les 4 heures et qui justifie d'une antibioprofylaxie par céfoxitine,
- Sujet libre, sans tutelle ou curatelle ni subordination,
- Couverture du sujet par un régime de sécurité sociale personnellement ou par l'intermédiaire d'une tierce personne,
- Consentement éclairé et signé par le sujet après information claire et loyale sur l'étude.

#### **II.1.2 CRITERES DE NON INCLUSION :**

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Patients obèses morbides ( $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ),
- Patients ayant une insuffisance rénale sévère (Clairance de la créatinine  $< 30 \text{ ml/min}$ ),
- Antécédents connus d'hypersensibilité aux bêta-lactamines,
- Sujet ne pouvant pas se soumettre aux contraintes du protocole,
- Patients ne bénéficiant pas d'un régime de Sécurité Sociale ou n'en bénéficiant pas par l'intermédiaire d'une tierce personne



- Personnes bénéficiant d'une protection renforcée à savoir les mineurs, les personnes privées de liberté par une décision judiciaire ou administrative, les personnes séjournant dans un établissement sanitaire ou social, les majeurs sous protection légale et les malades en situation d'urgence.
- Femmes enceintes ou allaitantes, femmes en âge de procréer ne disposant pas d'une contraception efficace hormonale/mécanique (per os, injectable, transcutanée, implantable, dispositif intra-utérin) ou bien chirurgicale (ligature des trompes, hystérectomie, ovariectomie totale).

## **II.2 Méthodologie de la recherche :**

### **II.2.1 PLAN EXPERIMENTAL :**

Il s'agit d'une étude menée chez 8 patients évaluables opérés d'une chirurgie abdominale majeure dont la durée prévisible dépasse les 4 heures et qui justifie d'une antibioprophylaxie par céfoxitine.

Les patients reçoivent une administration parentérale de 2 g de céfoxitine au moins 30 minutes avant l'incision puis une injection intra-veineuse de 1 g toutes les 2 heures jusqu'à la fermeture cutanée.

Deux études cinétiques sont réalisées chez ces patients : une cinétique plasmatique et une cinétique tissulaire.

### **II.2.2 TRAITEMENT ADMINISTRE ET POSOLOGIE :**

#### ***II.2.2.1 Identification du traitement :***

Le médicament utilisé dans cette étude est la céfoxitine PANPHARMA, présentée sous forme de poudre pour solution injectable, dans le cadre de son AMM (antibioprophylaxie) : 2 g lors de l'induction anesthésique puis 1 g toutes les 2 h jusqu'à la fermeture cutanée.

#### ***II.2.2.2 Administration de céfoxitine :***

- 1 ère dose :

Dans les 30 minutes minimum qui précèdent l'incision chirurgicale, après la fin de l'induction anesthésique, le patient reçoit la première dose de céfoxitine (soit 2 g) selon les modalités suivantes :

- juste avant l'administration les 2 flacons de 1g de CÉFOXITINE PANPHARMA® sont dilués dans 10 mL d'eau pour préparation injectable,
- l'administration est réalisée sur une voie veineuse périphérique par l'intermédiaire d'un pousse-seringue électrique sur 5 minutes (vitesse 120 ml/h) sur un site d'injection au plus près du patient,
- à la fin de la perfusion, la tubulure est purgée à l'aide de 5 mL de sérum physiologique.

- Réinjections :

Toutes les 2h après la première dose jusqu'à la fermeture cutanée, le patient reçoit une nouvelle dose de céfoxitine (soit 1 g) selon les modalités suivantes :

- juste avant l'administration le flacon de 1g de CÉFOXITINE PANPHARMA® est dilué dans 10 ml d'eau PPI,
- l'administration est réalisée sur une voie veineuse périphérique par l'intermédiaire d'un pousse seringue électrique sur 5 minutes (vitesse 120 ml/h) sur un site d'injection au plus près du patient,
- à la fin de la perfusion, la tubulure est purgée à l'aide de 5 ml de sérum physiologique.

## **II.3 Critères d'évaluation:**

### **II.3.1 CRITERES D'EVALUATION PRINCIPAUX :**

Les critères d'évaluation principaux sont :

- les concentrations plasmatiques totales et libres de céfoxitine à 0, 10, 30, 60, 90 et 120 minutes après le début de chaque perfusion de céfoxitine,
- les concentrations tissulaires libres de céfoxitine toutes les 20 minutes après le début de la première perfusion de céfoxitine jusqu'à la fermeture cutanée.

### **II.3.2 CRITERE D'EVALUATION SECONDAIRE :**

Le critère d'évaluation secondaire est le pourcentage de temps où la concentration tissulaire de la céfoxitine est supérieure aux CMI des germes cibles (selon rapport EUCAST).

## **II.4 Déroulement de l'étude :**

### **II.4.1 INCLUSION :**

Lors de la consultation d'anesthésie (J-15 à J-2), le patient répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion est informé de la possibilité de participer à cet essai clinique. Il lui est expliqué en détails l'étude avec ses avantages et ses inconvénients.

Une lettre d'information à conserver lui est remise.

Lors de la visite pré-anesthésique, le patient est inclus dans l'étude après recueil du consentement libre et éclairé, signé par le patient.

Les données cliniques (données démographiques, examen clinique) et paracliniques (créatininémie, albuminémie) sont récupérées.

Les patients inclus étaient candidats à une chirurgie de carcinose péritonéale par cytoréduction et chimio-hyperthermie intra-péritonéale (CHIP). Le choix spécifique de ces patients s'est fait en raison de la durée prévisible de ce type de chirurgie supérieure à 4 heures, assurant 3 injections au moins de céfoxitine.

### **II.4.2 ETUDE PHARMACOCINETIQUE :**

#### ***II.4.2.1 Pose de la sonde de microdialyse :***

La sonde de microdialyse (63 Microdialysis Catheter, M Dialysis AB, Stockholm, Suède) est introduite dans le tissu sous-cutané au niveau thoracique juste après le début de l'anesthésie générale. La longueur de la membrane en polyethersulfone est de 10 mm, son diamètre est de 0,6 mm. Son seuil est de 20 000 Dalton.

Pendant la période de pose des cathéters et sondes indispensables à ce type de chirurgie (cathéter artériel, 2<sup>ème</sup> voie veineuse périphérique, cathéter central, sonde urinaire, sonde naso-gastrique...), la sonde de microdialyse est perfusée avec un liquide physiologique

(Perfusion fluid T1, CMA Microdialysis) à un débit de 1 µl/min (Microdialysis Pump CMA 107, CMA Microdialysis) pendant au moins 30 minutes.

#### ***II.4.2.2 Phase de prélèvements :***

- *Prélèvements sanguins :*

Les prélèvements sanguins sont réalisés grâce à un cathéter artériel posé de façon systématique dans le cadre de la chirurgie abdominale majeure longue.

Un premier prélèvement témoin (T0) est effectué avant l'antibioprophylaxie.

Ensuite, 4 ml de sang sont prélevés à 10, 30, 60, 90 et 120 minutes après chaque administration de céfoxitine pendant toute la durée de l'étude de pharmacocinétique, soit un volume maximal de 12 ml par heure d'intervention.

Le sang est prélevé sur un tube hépariné conservé au frais puis centrifugé à 4500 g pendant 5 minutes à 4°C au plus tard dans l'heure qui suit le prélèvement.

Le plasma recueilli est séparé en deux fractions : la première fraction est congelée à - 20°C puis dans les 48 h à - 80°C pour être analysée ultérieurement (concentration totale). Le reste du plasma est immédiatement ultrafiltré pendant 20 min à 4500 g sur un système Centrifree® (Millipore, St Quentin en Yvelines, France).

L'ultrafiltrat est congelé à - 20°C puis dans les 48 h à - 80°C pour être analysé ultérieurement (concentration libre).

Les heures exactes de prélèvement et de centrifugation sont notées dans le cahier d'observation.

- *Prélèvements tissulaires (dialysats):*

Les dialysats sont collectés (débit de perfusion: 1µl/min) dans des microtubes étiquetés maintenus dans de la glace avant congélation, sur des intervalles de 20 min (20 µl) pendant toute la durée de l'intervention jusqu'à la fermeture cutanée.

Les dialysats sont conservés à - 20°C puis dans les 48 h à - 80°C dans l'attente des dosages.

- *Prélèvements urinaires :*

Les urines sont recueillies avant chaque réinjection de céfoxitine par l'intermédiaire d'une sonde urinaire. Après recueil, le volume des urines est noté, puis celles-ci sont agitées pour homogénéisation et 2 échantillons d'environ 10 ml sont conservés à -20°C dans l'attente des dosages.

#### **II.4.2.3 Phase de rendement des sondes de microdialyse :**

Les rendements sont déterminés *in vivo* par la méthode de rétrodialyse.

En raison de la durée de la phase de rendement et afin de ne pas retarder la prise en charge chirurgicale, elle est réalisée en post-opératoire après une période d'au moins 2 heures sans administration de céfoxitine.

Pour ce faire, la sonde de microdialyse est perfusée avec une solution physiologique de céfoxitine à une concentration de 50 µg/ml et à un débit de 1 µl/min pendant 120 minutes. Quatre prélèvements sont collectés (à 60, 80, 100 et 120 minutes) afin de déterminer les concentrations de céfoxitine dans les dialysats. Le rendement *in vivo* de la céfoxitine est calculé pour chacun des 3 derniers prélèvements selon l'équation suivante :

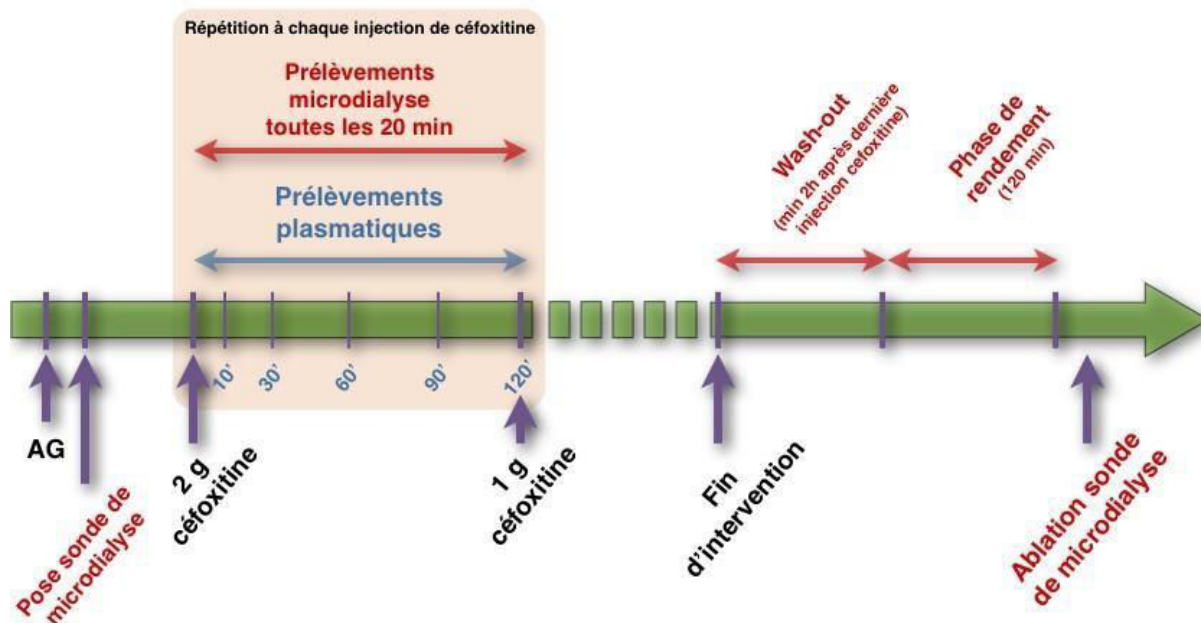
$$(C_{\text{perfusion}} - C_{\text{dialysat}} + C_{\text{résiduel}}) / C_{\text{perfusion}}$$

$C_{\text{perfusion}}$  : Concentration en céfoxitine de la solution perfusée

$C_{\text{dialysat}}$  : Concentration en céfoxitine mesurée dans le dialysat

$C_{\text{résiduel}}$  : Concentration en céfoxitine mesurée dans le plasma juste avant le début de la phase de rendement, considérée comme nulle devant le délai écoulé (au moins 4 heures) entre la dernière injection de céfoxitine et le début de la phase de rendement.

A la fin de la phase de rendement, la sonde de microdialyse est retirée.



**Figure 2 :** Déroulement de l'étude :

#### II.4.3 SORTIE D'ETUDE :

Lors de la visite post-opératoire, une vérification du point de ponction des sondes de microdialyse est réalisée.

#### II.4.4 CAHIER D'OBSERVATION :

Le cahier d'observation est un CRF papier dans lequel ont été reportées :

- les données démographiques cliniques et biologiques recueillies à l'inclusion des patients évalués
- les données biologiques ainsi que les heures exactes de prélèvements et centrifugation de chaque échantillon recueilli durant la pharmacocinétique
- les heures exactes d'administration (début et fin) de la céfoxitine ainsi que sa posologie

### **Calendrier récapitulatif de l'étude :**

<b>Actions</b>	<b>Pré-Sélection J-15 à J-</b>	<b>Inclusion J-1</b>	<b>Pharmacocinétique J0</b>	<b>Sortie d'étude J1</b>
Information	X			
Consentement éclairé		X		
Antécédents	X			
Examen Clinique	X	X	X	X
Examens paracliniques	X	X	X	X
Actes Médicaux (pose sonde de MD)			X	
Analyses (dosages pharmacocinétiques, biochimie...)		X	X	
Dispensation des traitements			X	
Evénements indésirables		X	X	X

### **II.5 Analyse statistique :**

Les dosages plasmatiques, tissulaires (microdialyse), ont été réalisés dans le laboratoire INSERM U1070 « Pharmacologie des anti-infectieux » (pôle Biologie Santé – université de Poitiers) dirigé par le professeur W. COUET.

Les résultats sont exprimés en médiane [1<sup>er</sup> quartile ; 3<sup>ème</sup> quartile].

## **II.6 Tolérance : les évènements indésirables :**

### **II.6.1 CONCERNANT LE TRAITEMENT:**

Les évènements indésirables décrits dans le RCP de la céfoxitine (12) sont :

- Thrombophlébite locale
- Manifestations allergiques : fièvre, réactions anaphylactiques, oedèmes de Quinck, néphrite interstitielle
- Manifestations cutanées d'origine allergique : rash, urticaire, prurit et très exceptionnellement, nécrolyse épidermique toxique
- Manifestations digestives : nausées, vomissements, diarrhée, colite pseudomembraneuses
- Manifestations hématologiques : hyperéosinophilie, leucopénie, neutropénie (agranulocytose), anémie (y compris hémolytique), thrombocytémie, hypoplasie médullaire
- Manifestations hépatiques : élévation transitoire des transaminases (ALAT, ASAT), de la LDH, des phosphatases alcalines
- Atteinte rénale : des élévations de la créatinine plasmatique et/ou l'urée sanguine ont été observées surtout en cas de traitement associé avec les aminosides et les diurétiques de l'anse. Comme avec les autres céphalosporines, on a rarement rapporté la survenue d'insuffisance rénale aiguë. Le rôle de ce médicament dans l'atteinte rénale est difficile à affirmer, car des facteurs favorisant l'altération de la fonction rénale étaient habituellement présents.
- Encéphalopathie métabolique (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives) en cas d'administration de fortes posologies de bêta-lactamines (en particulier chez l'insuffisant rénal)
- Manifestations musculaires : exceptionnellement, aggravation d'une myasthénie

### **II.6.2 CONCERNANT LA SONDE DE MICRODIALYSE :**

- Infection au niveau du point de ponction
- Douleur au niveau du point de ponction
- Hématome au niveau du point de ponction



### **III. RESULTATS :**

#### **III.1 Population :**

De février à septembre 2016, huit patients ont été inclus. Leurs caractéristiques démographiques et biologiques à l'inclusion sont présentées dans le Tableau I.

Les données concernant l'intervention chirurgicale (durée d'intervention, nombre d'injections de céfoxitine, remplissage vasculaire, saignement et diurèse per-opératoires) sont présentées dans le Tableau II.

**Tableau I.** Caractéristiques démographiques et biologiques des patients à l'inclusion :

Patient	Age (années)	Sexe <sup>a</sup>	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	ASA <sup>b</sup>	Température (°C)	Clairance créatinine <sup>c</sup> (ml/min)	pH	Albumine (g/l)
1	69	F	27	2	34,5	109	7,4	34
2	72	F	30	2	36	92	7,38	37
3	73	M	29	2	35	117	7,39	42
4	41	F	23	1	34,1	137	7,36	35
5	38	M	24	1	35,2	104	7,39	45
6	68	F	29	3	35,2	37	7,49	33
7	68	F	20	2	36	86	7,32	40
8	66	M	29	2	36	89	7,42	37
<b>Médiane [Q1 ;Q3]</b>	<b>68 [41 ;69]</b>		<b>28 [23 ;29]</b>	<b>2 [1 ;2]</b>	<b>35,2 [34,5 ;36,0]</b>	<b>98 [86 ;109]</b>	<b>7,39 [7,36 ;7,4]</b>	<b>37 [34 ;40]</b>

<sup>a</sup> F, Féminin ; M, Masculin

<sup>b</sup> ASA : American Society of Anesthesiologists

<sup>c</sup> Selon l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

**Tableau II.** Caractéristiques de la chirurgie pour chaque patient :

Patient	Chirurgie	CHIP	Durée (h)	Injections céfoxitine	Saignement (ml)	Remplissage vasculaire (ml)	Diurèse (ml)
1	Annexectomie bilatérale/ Omentectomie	Oxaliplatine	6,8	4	0	5000	240
2	Gastrectomie atypique Omentectomie/	NR	5,5	3	300	5500	330
3	Péritonectomie flanc gauche Sigmoïdectomie/	Mitomycine	4,6	4	100	6500	2300
4	Anastomose colorectale Péritonectomie	NR	4,3	3	100	4600	197
5	vésicale/ Omentectomie	Oxaliplatine	6,5	4	200	5500	1095
6	Péritonectomies multiples Colectomie droite	Oxaliplatine	10	6*	400	7750	720
7	élargie au colon transverse Résection sigmoïde et	Oxaliplatine	6,5	4	100	7000	290
8	rectale/ Douglassectomie	Oxaliplatine	6,8	5	1060	8000	890
<b>Médiane [Q1 ;Q3]</b>			<b>6,5 [4,6 ;6,8]</b>	<b>4 [3 ;4]</b>	<b>150 [100 ;300]</b>	<b>6000 [5000 ;7000]</b>	<b>525 [240 ;890]</b>

NR : non réalisé

\* : patient ayant reçu 2 g au lieu d'1 g de céfoxitine lors de la 2 ème injection

## **III.2 Pharmacocinétique plasmatique:**

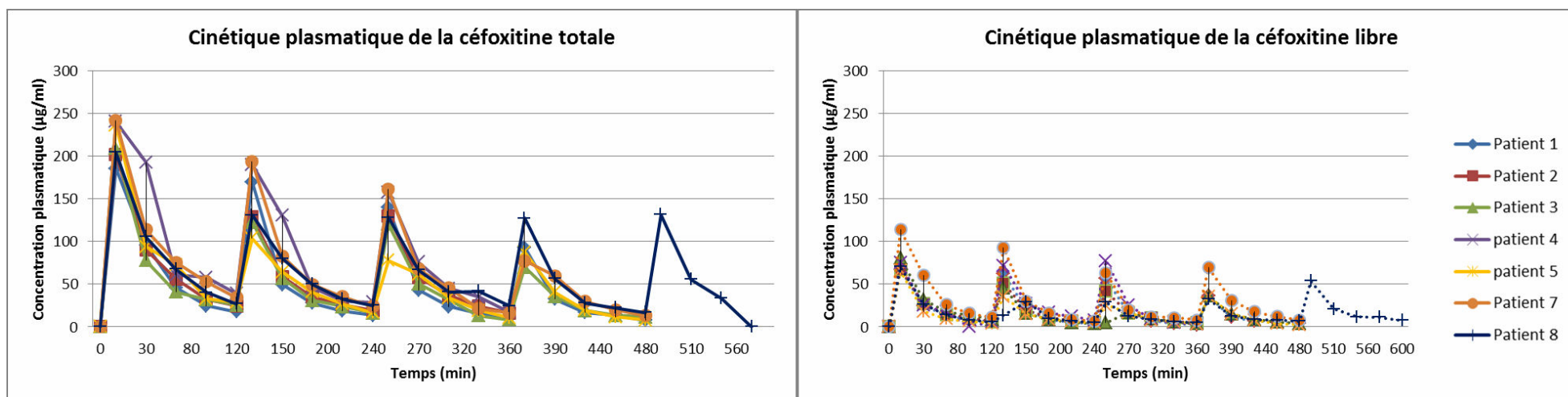
### **III.2.1 PROFILS PHARMACOCINETIQUES DE LA CEFOXITINE PLASMATIQUE TOTALE ET LIBRE**

Les profils plasmatiques individuels observés après administration intraveineuse itérative de céfoxitine sont présentés sur la Figure 3. Le patient 6 a été exclu de l'analyse pharmacocinétique en raison d'un écart au protocole (patient ayant reçu 2 doses de charge et d'une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine à 37 mL/min).

Après la première administration de 2 g de céfoxitine, la  $C_{max}$  plasmatique totale (courbes à gauche sur la Figure 3) médiane est de 209  $\mu\text{g/ml}$  [203 ; 239  $\mu\text{g/ml}$ ]. La  $C_{max}$  plasmatique libre (courbes à droite sur Figure 3) médiane est de 71  $\mu\text{g/ml}$  [67 ; 78  $\mu\text{g/ml}$ ] (Tableau III).

Par la suite, les pics plasmatiques médians de céfoxitine diminuent progressivement au fur et à mesure des réinjections de 1g de céfoxitine toutes les 2 heures. La valeur médiane des pics plasmatiques est 2,5 fois moins importante entre la première et la dernière injection pour les concentrations de céfoxitine totale et 2 fois moins importante pour celles de céfoxitine libre chez 5 patients sur 7.

**Figure 3:** Profils pharmacocinétiques plasmatiques de la céfoxitine totale (à gauche de la figure) et libre (à droite de la figure) après une dose de charge de 2 g de céfoxitine suivie d'1 g toutes les 2 heures



**Tableau III:** Pics plasmatiques de céfoxitine totale et libre après administration intraveineuse de 2 g de céfoxitine suivie de 1 g de céfoxitine /2h

Patients	1 <sup>ère</sup> injection			2 <sup>ème</sup> injection			3 <sup>ème</sup> injection			4 <sup>ème</sup> injection			5 <sup>ème</sup> injection		
	Cmax T	Cmax L	Ratio	Cmax T	Cmax L	Ratio	Cmax T	Cmax L	Ratio	Cmax T	Cmax L	Ratio	Cmax T	Cmax L	Ratio
1	185	67	0.36	170	62	0.37	140	56	0.40	93	37	0.40	NR	NR	NR
2	202	67	0.33	129	51	0.40	130	42	0.24	NR	NR	NR	NR	NR	NR
3	209	81	0.39	123	46	0.37	120	48.6	NR	70	36	0.51	NR	NR	NR
4	241	75	0.31	190	72	0.38	158	77	0.49	NR	NR	NR	NR	NR	NR
5	237	66	0.28	104	36	0.35	78	26	0.33	87	35	0.40	NR	NR	NR
7	242	114	0.47	193	92	0.48	162	63	0.39	77	69	0.90	NR	NR	NR
8	205	71	0.34	131	14	0,1	128	29	0.22	127	32	0.25	132	54	0.41
<b>Médiane</b> [Q1;Q3]	<b>209</b> [203;239]	<b>71</b> [67;78]	<b>0,34</b> [0,33;0,38]	<b>131</b> [126;180]	<b>51</b> [41;67]	<b>0,37</b> [0,36;0,39]	<b>130</b> [124;149]	<b>49</b> [32;61]	<b>0,36</b> [0,26;0,40]	<b>87</b> [77;93]	<b>36</b> [35;37]	<b>0,40</b> [0,40;0,51]	<b>132</b>	<b>54</b>	<b>0,41</b>

Cmax T : Concentration plasmatique totale (en µg/ml) de céfoxitine après chaque injection

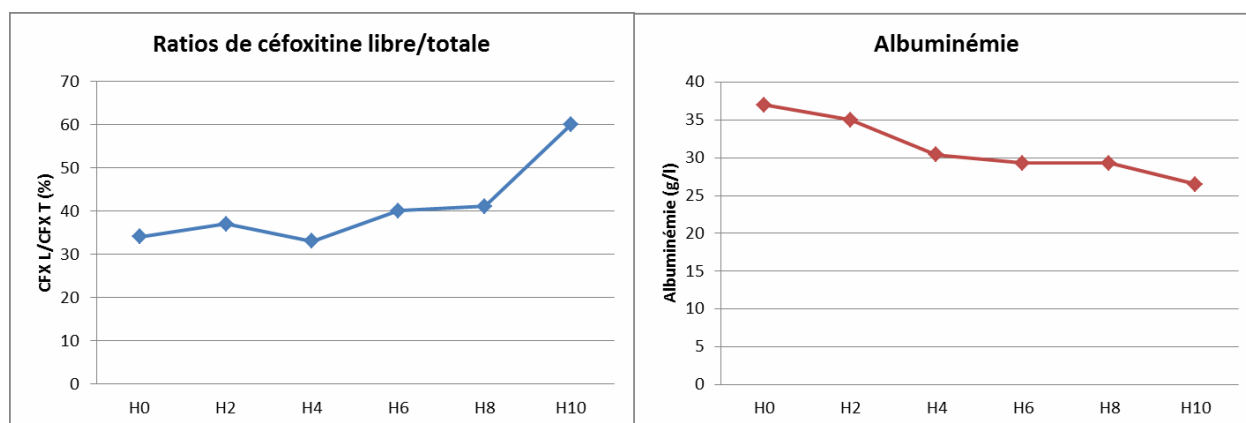
Cmax L : Concentration plasmatique libre (en µg/ml) de céfoxitine après chaque injection

Ratio : rapport des concentrations libres sur tissulaires de céfoxitine

NR : non réalisé

### III.2.2 EVOLUTION DE LA LIAISON PROTEIQUE :

**Figure 4 :** Evolution de la fraction libre de céfoxitine et de l'albuminémie au cours de l'intervention



Au cours de l'intervention, la fraction libre médiane de céfoxitine passe de 34% [31 ; 39%] en début d'intervention à 40% [40 ; 51%] à 6 heures d'intervention. Cette variation est parallèle à la diminution de la concentration médiane d'albumine qui passe de 37 g/l [34 ; 40 g/l] en début d'intervention à 29 g/l [25 ; 30 g/L] à 6 heures d'intervention.

### III.2.3 AIRES SOUS LA COURBE:

Les AUC plasmatiques totale et libre sont présentées dans le tableau IV.

L'AUC<sub>0-2h</sub> médiane des concentrations plasmatiques totales après la première injection de céfoxitine est près de 4,5 fois supérieure à celle de l'AUC<sub>0-2h</sub> médiane des concentrations plasmatiques libres avec 166 mg.h/L [144 ; 192 mg.h/L] vs 38 mg.h/L [34 ; 47 mg.h/L].

Ce rapport diminue au cours des réinjections avec une AUC<sub>0-last</sub> médiane des concentrations plasmatiques totales de céfoxitine 3 fois supérieures à l'AUC<sub>0-last</sub> médiane des concentrations plasmatiques libres avec 332 mg.h/L [295 ; 380 mg.h/L] vs 103 mg.h/L [96 ; 147 mg.h/L].

**Tableau IV : Aires sous la courbe et index de diffusion tissulaire au cours de l'intervention**

Patients	AUC <sub>0-2h</sub>					AUC <sub>0-last</sub>				
	AUC			Ratios AUC		AUC			Ratios AUC	
	p totale	p libre	Tissulaire	t/T	t/L	p totale	p libre	tissulaire	t/T	t/L
1	122	34	28	0,23	0,82	298	97	93	0,31	0,96
2	145	38	30	0,21	0,79	293	90	84	0,29	0,93
3	144	35	28	0,19	0,8	276	103	98	0,36	0,95
4	215	50	43	0,2	0,86	405	117	112	0,28	0,96
5	180	33	27	0,15	0,81	332	96	91	0,27	0,95
7	204	57	49	0,24	0,86	356	179	173	0,49	0,94
8	166	45	35	0,21	0,78	448	177	168	0,38	0,95
<b>Médiane</b>	<b>166</b>	<b>38</b>	<b>30</b>	<b>0,21</b>	<b>0,81</b>	<b>332</b>	<b>103</b>	<b>98</b>	<b>0,31</b>	<b>0,95</b>
<b>[Q1;Q3]</b>	<b>[144;192]</b>	<b>[34;37]</b>	<b>[28;39]</b>	<b>[0,19;0,22]</b>	<b>[0,79;0,84)</b>	<b>[295;380]</b>	<b>[96;147]</b>	<b>[92;140]</b>	<b>[0,29;0,37]</b>	<b>[0,94;0,95]</b>

AUC (*Area Under Curve*) : aire sous la courbe

AUC<sub>0-2h</sub> = AUC entre début de 1 ère injection et 2 h après 1 ère injection

AUC<sub>0-last</sub> = AUC entre début de 1 ère injection et 2 h après dernière injection (en mg.h/L)

Ratios AUC : t=tissulaire, T=plasmatique totale, L=plasmatique libre



### **III.3 Pharmacocinétique tissulaire :**

#### **III.3.1 RENDEMENT DES SONDAS PAR TECHNIQUE DE RETRODIALYSE:**

Les rendements des sondes de microdialyse pour chaque patient sont rapportés dans le Tableau V.

Le calcul du rendement de la sonde est indispensable à l'interprétation des concentrations de céfoxitine libres mesurées dans les dialysats. Il est réalisé en fin d'intervention à distance de la dernière injection de céfoxitine par méthode de rétrodialyse.

Le rendement correspond au facteur par lequel les concentrations mesurées dans les dialysats sont reliées aux concentrations réelles tissulaires.

**Tableau V : Rendements des sondes**

<b>Patients</b>	<b>Rendements</b>
1	93%
2	91%
3	73%
4	95%
5	39%
7	50%
8	60%
<b>Médiane [Q1;Q3]</b>	<b>67% [39 ;91%]</b>

#### **III.3.2 PROFILS PHARMACOCINETIQUES TISSULAIRES DE LA CEFOXITINE LIBRE :**

Les AUC tissulaires sont présentées dans le Tableau IV.

L'AUC<sub>0-2h</sub> médiane des concentrations tissulaires après la 1<sup>ère</sup> injection intraveineuse de céfoxitine est proche de l'AUC<sub>0-2h</sub> médiane des concentrations plasmatiques libres avec un rapport médian des AUC<sub>0-2h</sub> (tissulaire sur libre) de 81% [79 ; 84%].

Ce rapport augmente au cours de l'intervention pour atteindre un rapport médian des AUC<sub>0-last</sub> (tissulaire/libre) de 95% [94 ; 95%].

### **III.4 Pharmacodynamie :**

#### **III.4.1 A L'INCISION :**

La C<sub>max</sub> plasmatique libre médiane après la 1<sup>ère</sup> injection était de 71 µg/ml [67 ; 78 µg/ml] vs une C<sub>max</sub> tissulaire médiane de 26 µg/ml [18 ; 30 µg/ml].

A l'incision, la concentration tissulaire médiane de céfoxitine était de 25 µg/ml [23 ; 28 µg/ml] pour un délai médian entre le début de la première injection de céfoxitine et l'incision chirurgicale de 0,7 h [0,5 ; 0,8 h]

**Tableau VI : Données pharmacocinétiques de la céfoxitine à l'incision :**

Patients	C <sub>max</sub> p libre (µg/ml)	C <sub>max</sub> t (µg/ml)	T incision (h)	C incision (µg/ml)
1	67	13	0,4	13
2	67	2	0,4	2
3	81	26	0,4	26
4	75	35	0,8	29
5	66	26	1	23
7	114	59	0,8	61
8	71	24	0,7	24
<b>Médiane [Q1 ; Q3]</b>	<b>71 [67 ; 81]</b>	<b>26,1 [12,7 ; 35]</b>	<b>0,7 [0,5 ; 0,8]</b>	<b>25 [23 ; 28]</b>

C<sub>max</sub> p libre : concentration maximale de céfoxitine plasmatique libre après la 1<sup>ère</sup> injection de céfoxitine ; Atteinte très rapidement en fin d'injection IV .

C<sub>max</sub> t : concentration maximale de céfoxitine tissulaire après la première injection de céfoxitine

T incision : temps écoulé en heures entre le début de la 1<sup>ère</sup> injection de céfoxitine et l'incision chirurgicale

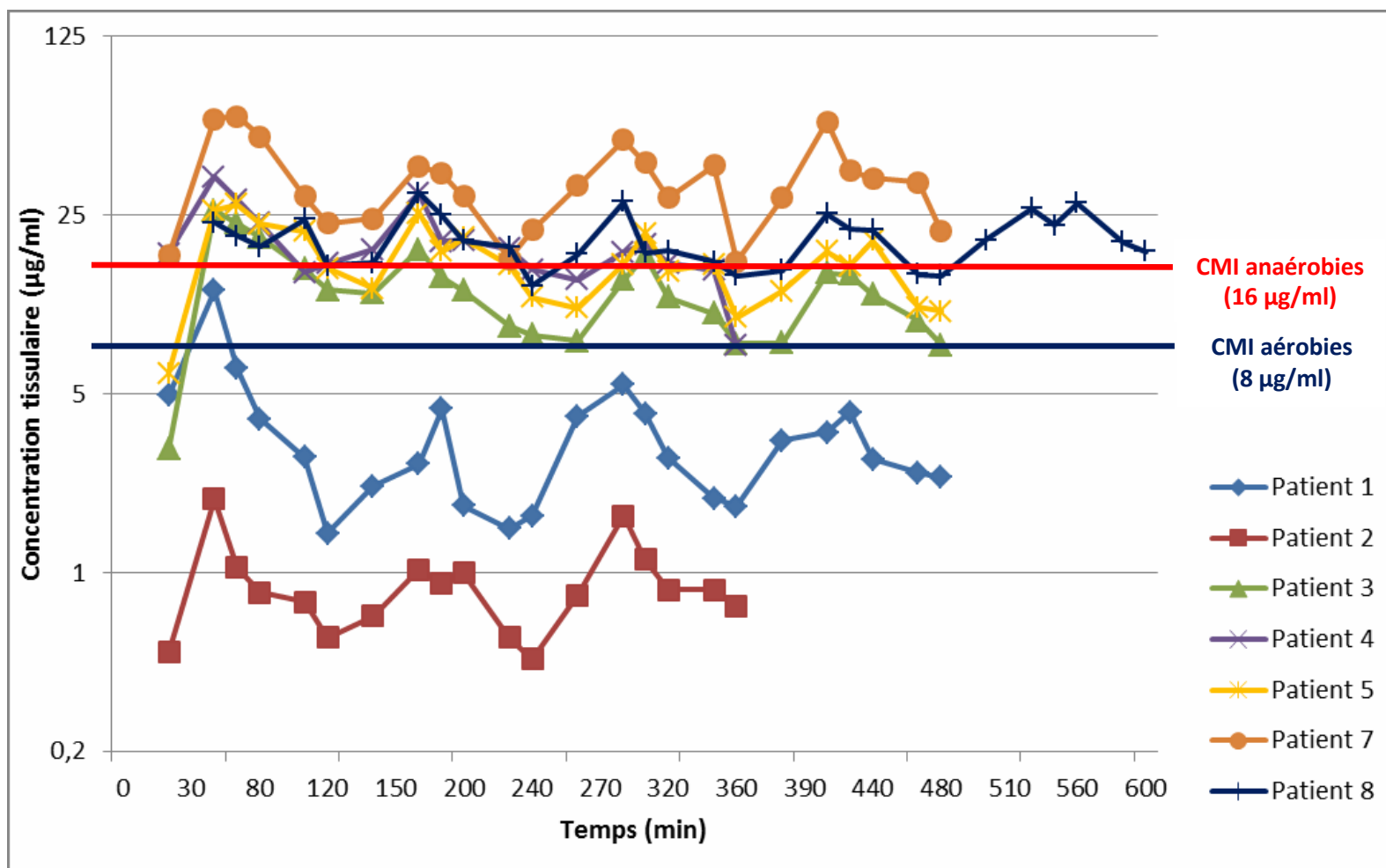
C incision : concentration tissulaire de céfoxitine à l'incision

### **AU COURS DE L'INTERVENTION :**

Pour les patients 3, 4, 5, 7 et 8, les concentrations tissulaires de céfoxitine sont à concentration cible ( $> 8 \mu\text{g/ml}$ ) pour *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline et *Escherichia coli* 100 % du temps chirurgical.

Concernant les anaérobies, l'objectif de concentration tissulaire supérieure à la CMI des anaérobies ( $16 \mu\text{g/ml}$ ) est atteint pendant toute la durée de la chirurgie seulement pour les patients 4, 7, et 8. Il est atteint 51 % du temps chirurgical pour le patient 5 et 49 % pour le patient 3. Chez les patients 1 et 2, aucune concentration thérapeutique cible n'était atteinte pendant tout la durée de l'intervention (Figure 6).

**Figure :5** Profils pharmacocinétiques tissulaires de la céfoxitine libre après une dose de charge de 2 g de céfoxitine suivie d'1 g toutes les 2 heures : relation avec CMI des bactéries cibles :



### **III.5 Effets indésirables :**

Au cours de l'étude, aucun effet indésirable secondaire à l'administration de céfoxitine en intraveineux ou à l'utilisation de sonde de microdialyse n'a été mis en évidence.

## IV. DISCUSSION

L'objectif de notre étude était de déterminer les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et tissulaires de la céfoxitine par la technique de microdialyse (18–20) après l'administration itérative (au moins 3 injections) de céfoxitine en intraveineux chez des patients ayant une chirurgie abdominale longue.

Il s'agit de la première étude clinique portant sur la céfoxitine dans la chirurgie longue concernant 7 patients opérés au CHU de Poitiers.

Nous avons montré que la médiane de la  $C_{\max}$  plasmatique totale de céfoxitine après injection intraveineuse de 2 g de céfoxitine était de 209  $\mu\text{g/ml}$  ce qui concorde avec les données de la littérature (19). L' $\text{AUC}_{0-2\text{ h}}$  plasmatique totale était calculée à 166  $\text{mg}\cdot\text{h/L}$  ce qui se rapproche des données de la littérature (15, 20, 21). Le profil pharmacocinétique de la fraction libre de la céfoxitine, pourtant fraction diffusible et active de l'antibiotique, n'a pas été étudiée dans la littérature. Dans notre étude, la  $C_{\max}$  plasmatique libre de la céfoxitine était mesurée à 71  $\mu\text{g/ml}$  soit 3 fois inférieure à la  $C_{\max}$  plasmatique totale. L' $\text{AUC}_{0-2\text{ h}}$  plasmatique libre était mesurée à 38  $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ .

Cette différence entre les profils plasmatiques total et libre est liée à la forte fixation de la céfoxitine à l'albumine (15,22). Au cours de notre étude nous avons mis en évidence une augmentation de la fraction libre de céfoxitine liée à une diminution du taux d'albumine au cours de l'intervention. Cette diminution du taux d'albumine est fréquente au cours des chirurgies longues nécessitant un remplissage vasculaire important. Ainsi, d'une manière générale, la variation de la concentration en albumine est un paramètre important à considérer lorsque l'on veut étudier la pharmacocinétique de médicaments à forte liaison protéique.

Même si les concentrations plasmatiques d'antibiotiques ont largement été étudiées dans la littérature, ce n'est pas suffisant pour évaluer les propriétés pharmacocinétiques des antibiotiques. En effet, la plupart des infections ont lieu dans le milieu interstitiel des tissus. L'utilisation des concentrations plasmatiques totales d'antibiotiques, fréquente dans la littérature, surestime la concentration d'antibiotique au site cible et probablement l'efficacité

clinique de l'antibiotique (23). Cela pourrait expliquer les échecs de traitement quand l'agent bactérien en cause est sensible à l'antibiotique *in vitro*. Les recommandations concernant l'antibioprophylaxie insistent sur la nécessité d'utiliser un antibiotique adapté à la fois à la cible bactériologique et à l'intervention concernée, afin d'obtenir des concentrations efficaces sur le site de l'infection potentielle (7)

Pour cette raison, dans notre étude, nous avons mesuré les concentrations tissulaires de céfoxitine par la technique de microdialyse. La microdialyse est la méthode de choix pour la surveillance des concentrations de médicaments dans le liquide extracellulaire, site d'action des antibiotiques. Cette technique donne accès aux concentrations libres d'antibiotiques au site d'action. Dans le domaine de l'antibiothérapie, elle a permis d'évaluer l'action de nombreux antibiotiques en terme d'efficacité (24,25), de biodisponibilité (23,26) ou en situation particulière (patients de soins intensifs (27), chirurgie cardiaque avec circulation extra corporelle per opératoire (28)).

Dans le domaine de l'antibioprophylaxie, la microdialyse a permis l'étude de sa pharmacocinétique chez l'obèse. Les paramètres pharmacocinétiques de l'injection intraveineuse de 2 g de céfoxitine ont été évalués dans plusieurs études (20,21,29). Cependant, leurs résultats sont difficiles à comparer à notre étude dans la mesure où, chez ces patients, la distribution et la pharmacocinétique des médicaments sont modifiées à cause d'une altération du volume de distribution et de la vascularisation (30). En 2011, une étude a montré, par la technique de microdialyse, que la pénétration tissulaire de la céfoxitine chez les patients obèses était diminuée de façon marquée (20). Une autre étude a mis en évidence que cette altération de la pénétration tissulaire était inversement proportionnelle à l'IMC (31).

Dans toutes ces études portant sur l'antibioprophylaxie par céfoxitine chez l'obèse, les doses administrées sont inférieures à celles recommandées par la SFAR (7). D'autre part les concentrations tissulaires mesurées à l'incision correspondent aux concentrations sur prélèvements tissulaires secondairement broyés et centrifugés. Les concentrations d'antibiotiques ne reflètent donc pas la concentration libre extracellulaire d'antibiotique.

Les rendements des sondes calculés dans notre étude étaient très élevés comparativement aux données de la littérature (27 % (32), 20% (29)), notamment pour les deux premiers patients ayant un rendement supérieur à 90% expliquant les faibles concentrations tissulaires calculées. Chez ces patients, les profils pharmacocinétiques des concentrations plasmatiques

totales et libres sont pourtant comparables aux autres patients de l'étude. Par ailleurs, ces patients ne présentent aucun paramètre physiologique permettant d'évoquer une variation du volume de distribution. Les hypothèses retenues sont, pour expliquer nos résultats, une détérioration de la sonde lors de son insertion dans le tissu adipeux sous cutané ou des erreurs dans les dosages ayant servi au calcul du rendement de la sonde.

Le rapport des AUC tissulaire sur plasmatique libre est le reflet de la pénétration tissulaire. Ce rapport augmente au fur et à mesure des réinjections passant de 81% en début d'intervention à 95% en fin d'intervention. Ces résultats suggèrent que l'analyse des courbes de concentrations plasmatiques libres, facilement accessible en pratique clinique, pourrait remplacer celle des concentrations tissulaires lorsqu'il y a plusieurs injections. Cette augmentation au cours du temps du ratio pourrait s'expliquer notamment par le temps de diffusion de la fraction libre dans les tissus périphériques.

Enfin, en terme de pharmacodynamie, notre étude fournit des données intéressantes. L'objectif de l'antibioprophylaxie pour la prévention des infections du site opératoire est le maintien de concentrations tissulaires supérieures aux CMI des pathogènes cibles pendant toute la durée de l'intervention. Sans compter les 2 premiers patients, l'objectif a été atteint pour tous les patients de l'incision à la fermeture cutanée pour ce qui concerne les germes aérobies (*Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*). Pour les germes anaérobies, cet objectif a été atteint à l'incision chez tous les patients ; l'antibioprophylaxie administrée n'a cependant assuré une couverture contre les germes anaérobies pendant seulement 49 à 100 %, selon les patients, de la durée opératoire. Malgré un délai médian entre la réalisation de l'antibioprophylaxie et l'incision supérieur au délai recommandé, les concentrations d'antibiotiques cibles étaient atteintes à l'incision pour tous les patients (hors patients 1 et 2).

Cette difficulté à atteindre les objectifs de concentration en céfoxitine pour les germes anaérobies a déjà été évoquée dans la littérature (16,33,34). Cependant, cette molécule reste recommandée et présente l'avantage de ne pas être utilisée en antibiothérapie dans la pratique courante, diminuant ainsi le risque d'émergence de bactéries résistantes. Par ailleurs, au cours de la chirurgie digestive, les germes anaérobies sont moins fréquemment impliqués dans les infections de site opératoire (7,5 % dont 3,9 % par *Bacteroides fragilis* (1)) que les germes aérobies, même si la prévalence moins élevée de ces infections est en partie liée à une difficulté d'isolement en laboratoire de ces bactéries, de par leur métabolisme anaérobie.



Quelques limites sont à signaler dans cette étude. Tout d'abord, le faible effectif avec l'exclusion du patient 6 de l'analyse pharmacocinétique devant un écart au protocole (patient ayant reçu 2 doses de charge avec une insuffisance rénale), rend la comparaison et l'interprétation des données difficiles.

Contrairement aux données de la littérature (20, 29, 32) et afin de ne pas retarder l'intervention, la réalisation du rendement a été faite en fin d'intervention et à distance de la dernière injection de céfoxitine par la méthode de rétrodialyse *in vivo*, en considérant la concentration résiduelle de céfoxitine négligeable.

Des paramètres pharmacocinétiques complémentaires sont en cours d'investigation parmi lesquels la clairance de la céfoxitine, le calcul de son volume de distribution et de sa demi-vie à partir des AUC.

La modélisation et la pharmacocinétique de population pourraient permettre une meilleure compréhension et des adaptations de dose (16,34).

Néanmoins, il s'agit d'une étude préliminaire originale et innovante qui doit permettre la poursuite des investigations dans le domaine de l'antibioprophylaxie. Ainsi, l'intérêt d'une antibioprophylaxie peropératoire IVSE, déjà évaluée en chirurgie cardiaque (35), a été proposée. Une étude publiée récemment (36) a évalué dans un essai randomisé l'efficacité d'une antibioprophylaxie IVSE vs par bolus itératifs. Si l'étude présente quelques limites, le principe semble intéressant surtout pour les germes à CMI élevée comme les anaérobies (37).

## V. CONCLUSION

L'antibioprophylaxie est un moyen efficace de prévention des infections du site opératoire, source de morbi-mortalité coûteuse et évitable. Une meilleure connaissance des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des traitements à notre disposition permettrait une amélioration de nos pratiques.

L'étude PROPHYLOXITINE est la première étude clinique portant sur la pharmacologie de la céfoxitine au cours d'injections répétées chez 7 patients dans le cadre de l'antibioprophylaxie mise en place dans les chirurgies digestives longues.

Elle nous a permis de montrer que les concentrations cibles de céfoxitine au niveau tissulaire étaient atteintes pendant toute la durée de l'intervention pour les germes aérobies chez tous les patients (en dehors des 2 premiers patients en cours de réévaluation).

Cependant, l'objectif de concentration cible nécessaire pour les anaérobies était atteint de façon variable dans notre étude.

## VI. BIBLIOGRAPHIE :

1. Surveillance des infections du site opératoire, France 2014 / 2016 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 19 août 2017]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2016/Surveillance-des-infections-du-site-operatoire-France-2014>
2. Kirkland KB, Briggs JP, Trivette SL, Wilkinson WE, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections in the 1990s: attributable mortality, excess length of hospitalization, and extra costs. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20(11):725-30.
3. Perencevich EN, Sands KE, Cosgrove SE, Guadagnoli E, Meara E, Platt R. Health and economic impact of surgical site infections diagnosed after hospital discharge. *Emerg Infect Dis.* 2003;9(2):196-203.
4. National Nosocomial Infections Surveillance System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control.* 2004;32(8):470-85.
5. Theuretzbacher U. Tissue penetration of antibacterial agents: how should this be incorporated into pharmacodynamic analyses? *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(5):498-504.
6. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incisions and dermal lesions. *Surgery.* 1961;50:161-8.
7. Société française d'anesthésie et de réanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2011;30(2):168-90.
8. Nelson RL, Gladman E, Barbateskovic M. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD001181.
9. Morita S, Nishisho I, Nomura T, Fukushima Y, Morimoto T, Hiraoka N, et al. The significance of the intraoperative repeated dosing of antimicrobials for preventing surgical wound infection in colorectal surgery. *Surg Today.* 2005;35(9):732-8.
10. McNamara BT, Meyer RD, Pasiecznik KA. In vitro susceptibility of cephalothin-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* to Amikacin and selected new beta-lactam agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1982;21(5):753-7.
11. Zelenitsky SA, Ariano RE, Harding GKM, Silverman RE. Antibiotic pharmacodynamics in surgical prophylaxis: an association between intraoperative antibiotic concentrations and efficacy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(9):3026-30.

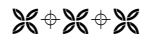
12. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 19 août 2017]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0280755.htm>
13. Brumfitt W, Kosmidis J, Hamilton-Miller JM, Gilchrist JN. Cefoxitin and cephalothin: antimicrobial activity, human pharmacokinetics, and toxicology. *Antimicrob Agents Chemother.* 1974;6(3):290-9.
14. Liu P, Müller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19(4):285-90.
15. Carver PL, Nightingale CH, Quintiliani R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of total and unbound cefoxitin and cefotetan in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 1989;23(1):99-106.
16. Isla A, Trocóniz IF, de Tejada IL, Vázquez S, Canut A, López JM, et al. Population pharmacokinetics of prophylactic cefoxitin in patients undergoing colorectal surgery. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):735-45.
17. Mouton JW, Theuretzbacher U, Craig WA, Tulkens PM, Derendorf H, Cars O. Tissue concentrations: do we ever learn? *J Antimicrob Chemother.* 2008;61(2):235-7.
18. Müller M. Microdialysis in clinical drug delivery studies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;45(2-3):255-69.
19. Ko H, Cathcart KS, Griffith DL, Peters GR, Adams WJ. Pharmacokinetics of intravenously administered cefmetazole and cefoxitin and effects of probenecid on cefmetazole elimination. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(3):356-61.
20. Toma O, Suntrup P, Stefanescu A, London A, Mutch M, Kharasch E. Pharmacokinetics and tissue penetration of cefoxitin in obesity: implications for risk of surgical site infection. *Anesth Analg.* 2011;113(4):730-7.
21. Brunetti L, Kagan L, Forrester G, Aleksunes LM, Lin H, Buyske S, et al. Cefoxitin Plasma and Subcutaneous Adipose Tissue Concentration in Patients Undergoing Sleeve Gastrectomy. *Clin Ther.* 2016;38(1):204-10.
22. Schrogie JJ, Davies RO, Yeh KC, Rogers D, Holmes GI, Skeggs H, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of cefoxitin sodium. *J Antimicrob Chemother.* 1978;4(B):69-78.
23. Liu P, Müller M, Grant M, Obermann B, Derendorf H. Tissue penetration of cefpodoxime and cefixime in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2005;45(5):564-9.
24. Burkhardt O, Brunner M, Schmidt S, Grant M, Tang Y, Derendorf H. Penetration of ertapenem into skeletal muscle and subcutaneous adipose tissue in healthy volunteers measured by in vivo microdialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2006;58(3):632-6.

25. Traunmüller F, Zeitlinger M, Zeleny P, Müller M, Joukhadar C. Pharmacokinetics of single- and multiple-dose oral clarithromycin in soft tissues determined by microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(9):3185-9.
26. Islinger F, Dehghanyar P, Sauermann R, Bürger C, Kloft C, Müller M, et al. The effect of food on plasma and tissue concentrations of linezolid after multiple doses. *Int J Antimicrob Agents.* 2006;27(2):108-12.
27. Brunner M, Pernerstorfer T, Mayer BX, Eichler HG, Müller M. Surgery and intensive care procedures affect the target site distribution of piperacillin. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1754-9.
28. Mand'ák J, Pojar M, Maláková J, Lonsk V, Palicka V, Zivný P. Tissue and plasma concentrations of cephuroxime during cardiac surgery in cardiopulmonary bypass: a microdialysis study. *Perfusion.* 2007;22(2):129-36.
29. Barbour A, Schmidt S, Rout WR, Ben-David K, Burkhardt O, Derendorf H. Soft tissue penetration of cefuroxime determined by clinical microdialysis in morbidly obese patients undergoing abdominal surgery. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(3):231-5.
30. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(2):71-87.
31. Edmiston CE, Krepel C, Kelly H, Larson J, Andris D, Hennen C, et al. Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? *Surgery.* 2004;136(4):738-47.
32. Brill MJE, Houwink API, Schmidt S, Van Dongen EPA, Hazebroek EJ, van Ramshorst B, et al. Reduced subcutaneous tissue distribution of cefazolin in morbidly obese versus non-obese patients determined using clinical microdialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(3):715-23.
33. Zelenitsky SA, Lawson C, Calic D, Ariano RE, Roberts JA, Lipman J, et al. Integrated pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling to evaluate antimicrobial prophylaxis in abdominal surgery. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(10):2902-8.
34. Moine P, Fish DN. Pharmacodynamic modelling of intravenous antibiotic prophylaxis in elective colorectal surgery. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;41(2):167-73.
35. Adembri C, Ristori R, Chelazzi C, Arrigucci S, Cassetta MI, De Gaudio AR, et al. Cefazolin bolus and continuous administration for elective cardiac surgery: improved pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(2):471-5.
36. Naik BI, Roger C, Ikeda K, Todorovic MS, Wallis SC, Lipman J, et al. Comparative total and unbound pharmacokinetics of cefazolin administered by bolus versus continuous

infusion in patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth.* 2017;118(6):876-82.

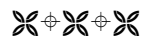
37. Van Herendael B, Jeurissen A, Tulkens PM, Vlieghe E, Verbrugghe W, Jorens PG, et al. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: The new holy grail for beta-lactams and vancomycin? *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):22.

## VII. SERMENT D'HIPPOCRATE :



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## **VIII. RESUME :**

### **INTRODUCTION**

Une antibioprofylaxie adaptée est l'un des moyens les plus efficaces pour prévenir les infections du site opératoire. Les recommandations concernant les modalités de réinjections lors de l'antibioprofylaxie sont faiblement documentées. L'objectif principal de l'étude est de décrire les caractéristiques pharmacocinétiques-pharmacodynamiques plasmatiques et tissulaires de la céfoxitine après injections itératives au cours d'une chirurgie abdominale longue en utilisant la technique de microdialyse.

### **METHODE**

Après accord du CPP et obtention d'un consentement éclairé, 8 patients opérés d'une chirurgie abdominale majeure justifiant d'une antibioprofylaxie par céfoxitine ont été inclus de février à septembre 2016. Les concentrations plasmatiques totales et libres ainsi que les concentrations tissulaires de céfoxitine ont été mesurées à intervalles réguliers pendant toute la durée de l'intervention après administration de céfoxitine 2 g suivie de 1 g toutes les 2 heures jusqu'à la fermeture cutanée. Les prélèvements tissulaires ont été réalisés par l'intermédiaire d'une sonde de microdialyse insérée dans le tissu adipeux sous cutané avant le début de l'intervention chirurgicale.

### **RESULTATS**

Après la première administration de céfoxitine, les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) plasmatiques médianes totale et libre étaient respectivement de 209  $\mu\text{g/ml}$  [209 ; 239  $\mu\text{g/ml}$ ] et 71  $\mu\text{g/ml}$  [67 ; 78  $\mu\text{g/ml}$ ]. Le rapport médian des  $AU_{0-2h}$  tissulaire et plasmatique libre est de 81% [79 ; 84%]. Ce rapport augmente en cours d'intervention pour atteindre un rapport à 95 % [94 ; 95%] à la fin de l'intervention. Les concentrations tissulaires cibles de céfoxitine sont supérieures aux CMI des germes aérobies pendant toute la durée de l'intervention. Cet objectif est atteint de façon variable au cours de l'intervention pour les germes anaérobies.

### **CONCLUSION**

La céfoxitine à dose recommandée permet d'atteindre l'objectif thérapeutique au niveau du site cible pour les germes aérobies pendant toute la durée de l'intervention. Cet objectif est atteint de façon variable pour les germes anaérobies.

**MOTS CLEFS :** céfoxitine, microdialyse, pharmacocinétique, antibioprofylaxie