



Année 2019/2020

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

**Isaure BRETEAU**

Née le 26 novembre 1991 à TOURS (37)

---

#### TITRE

Etude de la concentration sanguine de céfazoline utilisée en antibioprophylaxie durant les transplantations hépatiques orthotopiques.

---

Présentée et soutenue publiquement le **28 octobre 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Francis REMERAND, Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Louise BARBIER, Chirurgie Digestive, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur François DARROUZAIN, Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, PH, CHRU – Tours

Docteur Anne-Charlotte TELLIER, Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence, PH, CHRU -Tours

**Directeur de thèse : Docteur Anne-Charlotte TELLIER, Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence, PH, CHRU - Tours**

# RESUME

## Introduction :

La transplantation hépatique est la thérapeutique de référence pour le traitement des hépatopathies sévères comme la cirrhose hépatique. Il n'existe pas de recommandation en France ni ailleurs dans le monde concernant l'antibioprophylaxie à utiliser afin de prévenir l'apparition post-opératoire d'infections du site opératoire dans le cadre de cette chirurgie. Au CHRU de Tours, cette antibioprophylaxie est calquée sur les recommandations de la SFAR concernant les autres chirurgies hépato-biliaires. Cette chirurgie complexe, mais aussi les pathologies hépatiques sous-jacentes présentées par les patients transplantés, sont à risque de modifier la pharmacologie de la céfazoline utilisée pendant l'acte chirurgical. Nous avons cherché à savoir si le protocole utilisé pour l'antibioprophylaxie par céfazoline permettait d'atteindre les objectifs thérapeutiques chez tous les patients traités.

## Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique réalisée chez tous les patients opérés pour transplantation hépatique au CHRU de Tours. La céfazoline était administrée à la dose initiale de 2g puis réinjection toutes les 4 heures durant l'acte chirurgical, les doses étaient doublées en cas d'obésité (Indice de Masse Corporelle > 35kg/m<sup>2</sup> et poids > 100kg) selon les recommandations de la SFAR. Un dosage de la concentration plasmatique de céfazoline sanguine était ensuite réalisé au moment de l'incision chirurgicale ainsi qu'un deuxième en fin de chirurgie. Les antécédents de la pathologie hépatique du patient, ainsi que les paramètres chirurgicaux et hémodynamiques per-opératoires pouvant influencer la pharmacologie de la céfazoline étaient aussi recueillis.

## Résultats :

Cette étude a inclus 21 patients entre le 3 avril et 28 juillet 2020. Au moment de l'incision chirurgicale, aucun sous-dosage n'a été retrouvé chez les 21 patients évalués. Concernant les 18 patients pour lesquels le dosage en fin d'intervention était disponible, 4 (19%) présentaient un sous-dosage en céfazoline. Parmi les paramètres étudiés, le remplissage vasculaire massif par cristaalloïdes (5875cc vs 2711cc dans le reste de la population) semblait être un facteur de risque de sous-dosage.

## Conclusion :

En conclusion, le protocole d'administration de la céfazoline utilisé en pratique courante pour l'antibioprophylaxie per-opératoire des transplantations hépatiques mis en place au CHRU de Tours semble présenter un risque de sous-dosage chez les patients recevant une grande quantité de cristaalloïdes. Il existe donc un intérêt à continuer à explorer de manière plus approfondie la pharmacologie de la céfazoline dans le cadre de cette chirurgie particulière afin d'évaluer plus précisément le risque de sous-dosage mais aussi à explorer l'impact clinique de ce sous-dosage concernant la prévention des infections du site opératoire.

## Mots clefs :

Céfazoline – Antibioprophylaxie – Transplantation hépatique

## **ABSTRACT:**

### Introduction

Liver transplantation is the ultimate therapy in severe hepatopathy treatment such as cirrhosis. There is no guideline in France, neither in the rest of the world, regarding antibiotic prophylaxis to prevent post-surgical infection after this kind of surgery. In Regional Hospital Centre of Tours, this antibiotic prophylaxis is based on the French guidelines of the French Society of Anaesthesiology and Intensive Care (SFAR) regarding other hepato-biliary surgeries. Transplanted patients present a severe underlying hepatic condition, adding to the complexity of the surgery, resulting in a high risk of pharmacokinetic modifications of cefazolin. We aimed to determine if the protocol used for antibiotic prophylaxis with cefazolin manages to obtain in-therapeutic range blood concentration of cefazolin for all treated patients.

### Methods

This is a prospective monocentric study including all patients receiving a liver transplantation in the Regional Hospital of Tours (France). Patients received cefazolin at the initial dose of 2g followed by re-injection of 1g every 4 hours during surgery, these doses were doubled in case of obesity (Body Mass Index > 35kg/m<sup>2</sup> and weight > 100kg). cefazolin blood concentration was dosed at the beginning and at the end of surgery. Medical history and per-procedure data possibly influencing pharmacokinetics were collected.

### Results

This study included 21 patients between April 3<sup>rd</sup> and July 28<sup>th</sup> 2020. No sub-therapeutic value was detected in the samples of beginning surgery. Regarding the 18 patients with an end-surgery sample, 4 (19%) presented sub-therapeutic cefazolin concentration. Among the collected data, only massive crystalloid infusion (5875mL vs 2711mL in the rest of the study population) was a risk factor of sub-therapeutic dosage.

### Conclusion

In conclusion, the cefazolin antibiotic prophylaxis used for liver transplant in our hospital present a risk of exposition to sub-therapeutic values for people receiving a higher amount of crystalloid infusion. There is an interest in continuing to explore cefazolin pharmacology in the context of that particular surgery but also to explore the clinical impact of these sub-therapeutic values regarding prevention of post-surgical infection.

### Key words

Cefazolin – Liver transplant – Antibiotic prophylaxis

## **LISTE DES ABREVIATIONS :**

TH : Transplantation Hépatique

ISO : Infection de Site Opératoire

CAI : Comité Anti-Infectieux

SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation

RFE : Recommandations Formalisées d'Expert

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

VD : Volume de Distribution

IMC : Indice de Masse Corporelle

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

HPLC : High Performance Liquid Chromatography

MELD-score : Model for End-stage Liver Disease score

TIPS : Trans-jugular Intra-hepatic Porto-systemic Shunt

INR : International Normalized Ratio

NASH : Non Alcoholic Steatosis Hepatitis

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CGR : Culots de Globules Rouges

UNIVERSITE DE TOURS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

**Pr Patrice DIOT**

**VICE-DOYEN**

Pr Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l’Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC’H, *Recherche*

**RESPONSABLE ADMINISTRATIVE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

*Directeur de l’Ecole de Médecine - 1947-1962*

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand .....	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie

MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine .....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa .....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric .....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé .....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess .....	Neurochirurgie

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

---

DIBAO-DINA Clarisse  
LEBEAU Jean-Pierre

## **PROFESSEURS ASSOCIES**

---

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs || POTIER Alain ..... | Médecine Générale |
| ROBERT Jean..... | Médecine Générale |

## **PROFESSEUR CERTIFIE DU 2<sup>ND</sup> DEGRE**

---

MC CARTHY Catherine.....Anglais

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

---

AUDEMARD-VERGER Alexandra .....	Médecine interne
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien .....	Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul .....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès .....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas .....	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane .....	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine .....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno .....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien .....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste .....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte .....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLU Antonine .....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES**

---

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition 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.

Admise 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.  
Respectueuse et reconnaissante 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 couverte d'opprobre  
et méprisée de mes confrères  
si j'y manque.

## REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Marc Laffon, pour me faire l'honneur de présider et de juger cette thèse. Merci pour les nombreuses « perles de sagesse » qui ont pu jalonné mon externat et mon internat.

A Monsieur le Professeur Francis Remérand, pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour vos enseignements et m'avoir fait découvrir, pendant mes deux années de référence, les coulisses de la gestion des internes.

A Madame le Docteur Louise Barbier, pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci d'apporter ton regard et ton expertise à ce travail.

A Monsieur le Docteur François Darrouzain, pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour toute l'aide que vous m'avez apportée, pour toutes les réponses à mes nombreux mails et pour votre patience dans vos explications.

A Madame le Docteur Anne-Charlotte Tellier, pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de la juger. Merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce projet, d'y avoir apporté ton expérience et ton regard aiguisé. Merci aussi pour tout ce que tu m'as transmis en travaillant à tes côtés.

A tous ceux qui ont participé à la réalisation de cette thèse. Merci aux IADE de l'équipe de transplantation, d'avoir accepté de vous plier à la valse de mes prélèvements et de leur petite boîte bleue. Merci à l'équipe du laboratoire de biochimie de Trousseau du Docteur Piver, pour avoir préparé tous nos prélèvements avant transfert. Merci à l'équipe du laboratoire de toxicologie pour avoir réalisé tous ces dosages.

A Laurent, pour avoir été mon externe de pharmacie attiré et pour toute la logistique que tu as pu mettre en place. Cette étude n'aurait jamais pu voir le jour sans ton aide.

A tous les médecins, anesthésistes-réanimateurs ou non, des CH périphériques qui m'ont transmis leurs connaissances. Merci en particulier à Thierry Boulain pour m'avoir accompagnée dans mon travail de mémoire et avoir gardé patience, à Didier Bonnet pour mes premières péridurales et à Patrick Sinda pour mes premières inductions en autonomie.

Aux médecins et équipes de l'Hôpital Femme Mère Enfant de Lyon, merci de m'avoir accueillie dans votre monde de bisounours. Et merci pour la quantité de comptines apprises.

A toutes les équipes paramédicales du bloc de Chartres, de la maternité d'Orléans et des réanimations d'Orléans et Blois. Votre bonne humeur rend le travail facile.

A toutes les IADE de Bretonneau et Trousseau pour tous vos enseignements pratiques et vos conseils. Merci aussi plus particulièrement à Laetitia, pour avoir offert un bout de tarte à une petite externe de garde affamée et abandonnée un soir de bloc et à Françoise, pour les discussions en garde jusqu'au bout de la nuit et les injonctions à rester rigoureuse.

A tous les médecins des blocs dans lesquels j'ai pu travailler : Amélie, Raphaël, Anne (les deux), Vincent, Jean-Louis, Annie-France, Agnès, Lionel, Isabelle, Stéphanie, Momo, Elisabeth, Claude, Michel,... et aux médecins de toutes les réanimations que j'ai pu écumer : Djilali, Eric et Wajih, le trio de la réa neurochirurgicale, Benjamin et Brice en URTC, Anne-Marie aux brûlés. Lister tout ce que vous m'avez tous apporté serait ici beaucoup trop long.

Aux filles de la réanimation chirurgicale : Anne-Charlotte, à nouveau, mais aussi Martine, pour tes enseignements et tes capacités à me pousser toujours plus loin (il n'y a pas que mes compétences sur Excel que j'ai approfondie grâce à toi) et à Mathilde, pour les discussions approfondies sur les prescriptions mais aussi les rêves de Japon. Merci aussi à François, pour la longue réflexion sur le surnom et l'apprentissage des numéros de départements... entre autres.

A l'équipe paramédicale de la réanimation chirurgicale, jour et nuit. Merci surtout à Florence pour ma plus belle distinction à ce jour : le Cotocell d'Or.

A tous les chefs de cliniques, assistants et jeunes médecins qui ont eu à cœur de partager leurs connaissances avec moi : Mickaël, Edouard, François, Matthieu, Louis-Marie, Pierre, Marc-Antoine et Julien D et Julien G.

A Thibault, tu mérites bien ta dédicace. Pour avoir fini de me pousser vers l'anesthésie-réa à l'époque de la réanimation médicale. Pour ces 7 mois à partager le bureau de la réanimation en compagnie d'Hypno et Sevo et de leurs règles hygiéno-diététiques précises.

A Mai-Anh, qui a eu la chance de me traîner en tant qu'externe (deux fois !) et en tant qu'interne, pour mes premiers gestes alors que je débutais tout juste.

Aux ciseaux, la meilleure promotion d'internes qu'on pourrait rêver d'avoir. PF, Léa, Jonathan, Lauren, Julien, Axelle, Patricia et Margaux.

Aux covidologues de la réanimation chirurgicale : Caro, Flo, Germain, Inès et Walid. Merci d'avoir été une promotion si facile pour apprendre à sénioriser.

Et aux autres, « la future élite de l'anesthésie réanimation tourangelle ». Que ce soit les plus vieux comme Margaux (et mes galères de SAMU), Zahida (et nos discussions dans les fauteuils de réa jusqu'à beaucoup trop tard), Thomas (Batman Forever), ou les plus jeunes comme Karole (nouvelle référente au top !), Laurent et Thomas (Les inséparables) et Lucie (chasseuse d'adhérents), merci pour l'ambiance incomparable des internes d'anesthésie tourangelle.

A la coloc' de Morancez. Charlotte, Manue et Racha, vous avez perturbé ma petite vie bien pépère de tant de manières. Merci pour les brunchs, les rires, les bases d'arabe et les soirées Top Chef (consenties ou non). Heureusement, Bordeaux n'est pas loin de Tours.

Aux vieux copains de Tours. Merci la team ronéo sauvage : Sandra la Rousse et tes spéculoos, Nanat' la blonde et Benjamin le bricoleur, Benoît et Mathilde (par alliance), Matthieu et ton anticipation extrême, Béatrice, Valérian, inénarrable parrain de médecine, et Pierrot. Et merci aux non-médecins, pour nous sortir régulièrement de notre hôpital : Josselin et Manue, Jacques et Eléonore, Etienne.

A Robin, parce qu'on a beau ne rien comprendre à nos métiers respectifs, tu resteras mon meilleur ami même si je n'ai toujours pas trouvé le chemin de La Rochelle.

A mes cousins, oncles et tantes et grand-mères pour la famille magnifique dans laquelle vous m'avez permis de grandir. Et plus particulièrement à Manon pour cette citation accrochée sur mon mur depuis la première année : « Les seules limites qu'à un homme sont celles qu'il s'impose », entre autres.

A Maxence, mon frère, pour toutes ces années passées ensemble, d'abord à se battre puis enfin à être complices. Merci d'être cet électron libre, cette source intarissable d'aventures rocambolesques et ce compagnon de jeux. Et merci d'avoir redoublé suffisamment pour me laisser passer ma thèse avant toi. Même si tu es du côté obscur, tu feras un super pharmacien.

A mes parents, pour le soutien indéfectible que vous me portez. Merci pour tout l'amour que vous m'avez offert, pour toutes les leçons que vous m'avez enseignées, pour toutes les cultures que vous m'avez fait découvrir, pour m'avoir forgée et permis d'arriver jusqu'ici. Merci d'avoir toujours trouvé les moyens (même difficiles) de me pousser à me dépasser pour atteindre mes objectifs.

A Simon, le mari idéal, pour tout ce que tu as apporté dans ma vie depuis 10 ans. Pour être à mes côtés chaque jour, pour ta douceur permanente, ton soutien, ton calme et tes conseils et pour supporter mon sale caractère. Malgré mon amour des mots j'ai bien peur de ne pas en avoir assez à disposition pour décrire tout ce que je te dois et ce que tu m'apportes. Merci.

A ceux qui ne sont plus là, à Marine et à mes deux grands-pères Claude et Michel.

*« L'anesthésie n'est jamais qu'un coma autant que faire se peut maîtrisé »*

Michel Breteau  
Professeur de Pharmacologie-Toxicologie

## TABLE DES MATIERES :

RESUME .....	Erreur ! Signet non défini.
ABSTRACT: .....	Erreur ! Signet non défini.
LISTE DES ABREVIATIONS : .....	Erreur ! Signet non défini.
REMERCIEMENTS .....	10
TABLE DES MATIERES : .....	14
INTRODUCTION : .....	16
RAPPELS PHYSIOLOGIQUES : .....	18
1. Transplantation hépatique .....	18
2. Antibioprophylaxie .....	19
3. Céfazoline .....	20
4. Rappels de pharmacocinétique .....	21
MATERIEL ET METHODES : .....	24
1. Sujets : .....	24
1.1. Critères d'inclusions : .....	24
1.2. Critères de non inclusion : .....	24
1.3. Critères d'exclusion : .....	24
2. Protocole d'antibioprophylaxie : .....	25
3. Recueil des données : .....	25
3.1. Protocole de prélèvement : .....	25
3.2. Protocole de mesure de la concentration de céfazoline : .....	26
3.3. Données colligées : .....	26
4. Critère de jugement principal : .....	27
5. Critères de jugement secondaires : .....	27
6. Tests statistiques : .....	27
6.1. Critère de jugement principal .....	27
6.2. Critères de jugement secondaires .....	28
6.3. Gestion des données manquantes .....	28
RESULTATS .....	29
7. Patients inclus .....	29
7.1. Caractéristiques démographiques .....	29
7.2. Données per-opératoires .....	32

7.3. Administration et dosage de la céfazoline .....	33
8. Analyse du critère de jugement principal .....	34
9. Analyse des critères secondaires .....	34
9.1. Facteurs de risque de sous-dosage .....	34
DISCUSSION .....	39
CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	44
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	46
ANNEXE 1 : SCORES .....	49
ANNEXE 2 : TABLEAUX ET FIGURES .....	50
ANNEXE 3 : CARTE DES ANTIOPROPHYLAXIE EN FRANCE .....	53

## INTRODUCTION :

La cirrhose hépatique est une pathologie grave responsable de 2 millions de décès estimés par an<sup>1</sup> dans le monde. La transplantation hépatique (TH) est la technique ultime de traitement de cette pathologie, en remplaçant le foie défaillant par un greffon compatible et sain.

Les infections de site opératoire (ISO) sont un enjeu majeur de la prise en charge péri-opératoire des patients. Elles regroupent les infections post-opératoires touchant le tissu cutané jusqu'au niveau du site opéré, comme la cavité abdominale en TH. Le risque infectieux est déterminé par le degré de la contamination bactérienne, les conditions générales du patient et les facteurs liés à l'intervention. Afin d'en limiter l'incidence, il est recommandé selon le type de chirurgie de pratiquer une antibioprophylaxie<sup>2</sup> adaptée au site opératoire ainsi qu'aux germes les plus souvent rencontrés dans les ISO associées. Cette antibiothérapie a pour but d'éviter une infection considérée comme sévère.

Dans le cadre de la TH, la littérature estime le pourcentage d'ISO post transplantation entre 18 et 37%<sup>3</sup>. Du fait de la pathologie hépatique en elle-même, les patients transplantés sont plus sensibles mais aussi plus à même de présenter de graves complications d'une éventuelle ISO. Cependant, en l'absence d'études comparatives<sup>4</sup>, les sociétés savantes sont dans l'impossibilité d'éditer des recommandations concernant l'antibioprophylaxie à appliquer dans ce contexte. Les pratiques sont donc variables et non standardisées<sup>5</sup> sans qu'il ait été retrouvé à l'heure actuelle d'impact sur l'incidence des ISO<sup>6</sup>.

Les patients éligibles à une TH présentent de nombreuses caractéristiques pouvant modifier la pharmacologie des antibiotiques comme une diminution nette de l'albuminémie ainsi que la présence d'un 3<sup>ème</sup> secteur, comme la production d'ascite, pouvant augmenter le volume de distribution des molécules. De plus, la TH est une intervention présentant elle-même des facteurs pouvant modifier de manière importante la pharmacocinétique des antibiotiques comme la nécessité de clamage de gros vaisseaux pouvant entraîner une insuffisance rénale aiguë<sup>7,8</sup> ou le risque d'importantes pertes sanguines per-opératoire<sup>9</sup>.

Les variations pharmacologiques peuvent avoir un fort impact sur l'évolution du patient transplanté, que ce soit en cas de surdosage avec un risque de toxicité médicamenteuse mais aussi en cas de sous-dosage avec une augmentation de l'incidence des ISO<sup>10</sup> ou une exposition au risque d'émergence de mutants résistants dans un contexte de résistance aux antibiotiques de plus en plus préoccupante.

Au CHRU de Tours, sur décision Comité Anti-Infectieux (CAI), la molécule choisie pour l'antibioprophylaxie de la TH est la céfazoline, une céphalosporine de première génération, déjà recommandée comme antibioprophylaxie pour la chirurgie hépato-biliaire programmée<sup>2</sup>. La pharmacologie de la céfazoline a déjà été étudiée dans le cadre d'autres chirurgies invasives avec des caractéristiques similaires à la TH, notamment la cure d'anévrisme de l'aorte abdominale par laparoscopie<sup>11</sup> ou la chirurgie cardiaque<sup>12,13</sup>. Ces études retrouvaient déjà des périodes de sur et sous-dosage de l'antibiotique par rapport aux valeurs attendues, mais avec un protocole d'administration de la céfazoline différent de celui utilisé en France. Par ailleurs, Domont et al avaient étudié en 1993 la pharmacologie de l'association pipéracilline/tazobactam et de la vancomycine dans la TH<sup>14</sup> avec des variations des concentrations sanguines en antibiotiques pendant les temps chirurgicaux différentes selon la molécule utilisée.

A notre connaissance, il n'existe aucune étude concernant l'adéquation du protocole d'antibioprophylaxie utilisé en pratique courante pour la chirurgie hépato-biliaire à l'antibioprophylaxie per-opératoire des transplantations hépatiques. Le but de ce travail était d'évaluer le protocole d'antibioprophylaxie du CHRU de Tours dans l'obtention de concentrations plasmatiques de céfazoline suffisantes en prévention des infections de site opératoire au cours de la TH.

## **RAPPELS PHYSIOLOGIQUES :**

### **1. Transplantation hépatique**

La TH est une technique chirurgicale consistant à remplacer un foie pathologique par un foie sain, appelé greffon hépatique, obtenu d'un donneur, le plus souvent en état de mort encéphalique. Cette chirurgie est proposée aux patients atteints de pathologies hépatiques avancées et incurables par des techniques non chirurgicales.

La première indication de TH en France est la cirrhose hépatique, une fibrose mutilante du foie aboutissant à une perte de la fonction exocrine et endocrine hépatique. La majorité des hépatopathies chroniques évoluent *in fine* vers cette destruction progressive du parenchyme hépatique. Le remodelage de l'architecture tissulaire du foie lié à la cirrhose est à l'origine de nombreuses modifications de la physiologie globale du patient avec l'apparition possible selon le stade d'évolution de la cirrhose de complications en partie liées à l'hypertension portale telles qu'une ascite réfractaire, une hypoalbuminémie chronique, ou des troubles de la coagulation.

La chirurgie de TH est une chirurgie longue, d'une durée pouvant varier de 4 à 12h selon l'état clinique du patient. Sur le plan hémodynamique elle présente trois grandes phases correspondant à des temps chirurgicaux distincts : l'hépatectomie, retrait du foie sain, l'anhépatie, phase dénuée de toute fonction hépatique, et le déclampage, soit la remise en circulation du foie sain. L'hépatectomie est une phase présentant un important risque de saignement en cas de troubles de la coagulation majeurs mais aussi d'hypertension portale qui majore le risque de lésions vasculaires. L'anhépatie nécessite une phase de clampage des vaisseaux du receveur afin de permettre la réalisation d'anastomoses vasculaires entre le greffon et les vaisseaux natifs du patient. Cette phase comprend le clampage de l'artère hépatique, ayant peu d'impact sur l'hémodynamique du patient, mais aussi des troncs veineux porte et cave qui demeurent le plus souvent partiels afin de limiter l'impact hémodynamique d'une baisse trop importante du retour veineux issu des territoires inférieurs. La phase de déclampage, qui intervient après réalisation des anastomoses vasculaires, est, elle aussi, à fort risque hémodynamique car le déclampage peut être à l'origine d'un syndrome de reperfusion.

Ce syndrome de reperfusion est d'origine multifactorielle (remise en charge du ventricule droit, relargage de toxines accumulées en pré-hépatique, ...) entraînant une chute brutale de la pression artérielle, réversible plus ou moins facilement et rapidement par l'utilisation d'amines vasoactives.

La TH est donc une chirurgie lourde en raison de sa procédure, d'une durée prolongée, comprenant un fort risque cardio-vasculaire et de choc hémorragique. De plus la TH expose le patient à un risque infectieux en raison de l'immunosuppression prévenant le risque de rejet du greffon. Cette chirurgie présente donc de nombreux facteurs de risque d'infection du site opératoire.

## 2. Antibio prophylaxie

De par la rupture des barrières naturelles, toute intervention chirurgicale est à risque d'infection du site opératoire. Malgré les mesures physiques d'asepsie chirurgicale et de désinfection cutanée, il est souvent nécessaire d'adjoindre à ces mesures physiques la mise en place d'un traitement antibiotique visant à réduire le risque de développer une infection post-opératoire.

La Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) actualise régulièrement depuis 1992 des recommandations formalisées d'expert (RFE) visant à encadrer et guider l'antibio prophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle, la dernière actualisation ayant été publiée en 2018<sup>2</sup>. L'objectif de l'antibio prophylaxie y est décrit comme étant « de s'opposer à la prolifération bactérienne afin de diminuer le risque d'infection du site de l'intervention. »

Afin d'établir le choix d'une molécule pour une antibio prophylaxie, les critères suivants sont pris en compte :

- Antibiotique ayant un spectre actif sur les germes retrouvés majoritairement dans les infections du site opératoire concerné tout en conservant le spectre le plus étroit possible.

- Antibiotique réservé si possible à l'utilisation dans l'antibioprophylaxie ou d'utilisation limitée en pratique courante.
- Faible toxicité
- Coût le plus faible possible du fait de l'utilisation à grande échelle.

Les recommandations de la SFAR détaillent donc ainsi en fonction de la littérature, les molécules permettant le meilleur compromis entre les critères précédents pour les interventions chirurgicales courantes.

Le schéma d'administration de l'antibioprophylaxie diffère du schéma d'antibiothérapie classique. Il est en effet recommandé d'injecter dans les 30 minutes précédant l'incision chirurgicale une dose d'antibiotique équivalente au double de la dose usuelle et, en cas de chirurgie prolongée, de réinjecter la moitié de la dose initiale à un intervalle de temps correspondant à 2 demi-vies de l'antibiotique. Le but de ce schéma est de maintenir, pour 100% des patients, une concentration sanguine supérieure à 4 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour les germes visés pendant la totalité du temps opératoire.

Cependant il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation concernant l'antibioprophylaxie dans la TH, essentiellement par manque d'étude à ce sujet<sup>4</sup>. Aussi existe-t-il une multiplicité de protocoles développés par les différents services réalisant de la TH en France et en Europe<sup>5</sup>, chaque équipe adaptant ses protocoles en fonction de son expérience locale et de l'écologie de ses patients. Il existe donc en France une très grande hétérogénéité des pratiques dans l'antibioprophylaxie des transplantations hépatiques.

### 3. Céfazoline

La céfazoline est un antibiotique antibactérien de la famille des bêtalactamines, du groupe des céphalosporines de première génération. Son mécanisme d'action consiste en l'inhibition de la synthèse des peptidoglycanes, molécules constituant la paroi bactérienne, via la fixation aux « protéines liant la pénicilline », bloquant l'assemblage du peptidoglycane et entraînant ainsi une lyse cellulaire.

Il s'agit donc d'un antibiotique bactéricide qui présente une activité sur les bactéries cocci à Gram positifs (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*,...) et sur les entérobactéries des 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> groupes. De ce fait c'est l'antibiotique utilisé le plus fréquemment dans le cadre de la prophylaxie des infestions de site opératoire en chirurgie digestive. Il est cependant à noter que la céfazoline, comme toutes les céphalosporines, est naturellement inactive sur la famille des entérocoques, qui présentent un tropisme biliaire et duodéal important.

#### 4. Rappels de pharmacocinétique

La pharmacocinétique est la discipline pharmacologique consacrée à l'étude de l'évolution d'une substance administrée dans l'organisme. On distingue alors quatre phases dans la vie d'un médicament administré : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination.

La phase d'absorption est la phase permettant le passage du médicament de son lieu d'administration (per os, transcutané, intra-musculaire) vers le compartiment intravasculaire et le réseau sanguin. Cette phase dépend à la fois de la vascularisation de la zone mais aussi de facteurs d'absorption comme par exemple la présence de cofacteurs au niveau du tube digestifs (vitamine B12), définissant alors la biodisponibilité du médicament par la voie considérée.

La distribution est la phase durant laquelle la substance étudiée se distribue dans les différents compartiments de l'organisme. Cette distribution est dépendante des propriétés physico-chimiques de la substance, notamment son poids moléculaire, sa propension à se lier aux protéines, son caractère hydrophile ou lipophile, ses propriétés acido-basiques. Ces propriétés permettent alors de définir un Volume de Distribution (VD), volume virtuel représentant les compartiments dans lequel la substance étudiée peut se diffuser, plus le volume de distribution est petit et plus la diffusion de la molécule sera limitée au secteur intravasculaire, plus il est grand et plus la molécule diffusera dans des compartiments extravasculaires (muscles, graisse, tissus,...).

La métabolisation est la phase de transformation de la substance par l'organisme, le plus souvent afin de permettre par la suite son élimination sous forme de métabolites actifs ou

non. La métabolisation est assurée par des enzymes dont la localisation peut varier, la majorité étant situées au niveau du foie au sein des cytochromes.

Enfin l'élimination est la phase permettant à l'organisme d'excréter la substance étudiée, que ce soit sous forme complète ou sous forme de métabolites s'il y a eu métabolisation. Elle est représentée par la constante d'élimination ( $K_e$ ). Deux organes sont majeurs dans cette phase, le foie et le rein permettant une excrétion biliaire ou urinaire du produit étudié. Ainsi l'impact d'une dysfonction d'un de ces deux organes sur l'épuration est dépendant du type d'élimination de celui-ci.

Ces quatre phases bien qu'étudiées séparément sont simultanées et sont impactées par la présence d'un ou plusieurs compartiments de distribution. La concentration sanguine est alors conditionnée à la fois par l'absorption de la substance, par sa distribution avec les compartiments extravasculaires qui s'équilibre en permanence et par la métabolisation et l'élimination de la substance du secteur vasculaire ou extravasculaire.

Dans le cas de la céfazoline utilisée en antibioprofylaxie pour la TH on peut retenir les caractéristiques suivantes :

- Du fait de l'injection intraveineuse directe, il n'y a pas de phénomène d'absorption, la biodisponibilité étant alors de 1 et ne sera pas modifiée par les perturbations entraînées par l'hépatopathie ni par la transplantation en elle-même.
- Du fait d'une liaison protéiques évaluée à 90% selon le résumé des caractéristiques du produit<sup>15</sup>, l'hypoalbuminémie présentée par certains patients peut entraîner une augmentation de la fraction libre du médicament (fraction active) et donc un éventuel surdosage. Cependant la présence d'ascite abondante peut être à l'origine d'une augmentation du volume de distribution de la céfazoline et, au contraire de l'hypoalbuminémie, être à l'origine d'un sous-dosage.
- La céfazoline étant excrétée sous sa forme entière par le rein à 90%, l'insuffisance hépatique chronique du patient, et aiguë au moment de l'anhépatie, semble peu à risque d'influer sur les concentrations sériques de la céfazoline.

- En revanche l'instabilité hémodynamique de la transplantation, que ce soit lié aux saignements ou au déclampage, à l'origine d'une insuffisance rénale aiguë, peut être à l'origine d'un surdosage.

L'objectif de cette étude est donc de déterminer si le choix du protocole d'antibioprophylaxie par céfazoline au cours de la TH au CHRU est efficace pour remplir les objectifs pharmacologiques attendus malgré les nombreuses perturbations liées à la population étudiée.

## **MATERIEL ET METHODES :**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive concernant les patients ayant reçu de la céfazoline en antibioprofylaxie d'une TH et pour lesquels au moins un dosage sanguin de céfazoline a été réalisé.

### **1. Sujets :**

Tous les patients ayant été opérés d'une TH au CHRU de Tours entre le 1<sup>er</sup> avril et le 28 juillet étaient éligibles pour l'étude.

#### *1.1. Critères d'inclusions :*

- Patient majeur
- Opéré d'une TH entre le 1<sup>er</sup> avril et le 28 juillet 2020
- Recevant de la céfazoline en antibioprofylaxie per-opératoire

#### *1.2. Critères de non inclusion :*

- Indication per-opératoire à une antibiothérapie.
- Antibiothérapie préopératoire
- Allergie à la céfazoline

#### *1.3. Critères d'exclusion :*

- Echec de dosage sur les 2 prélèvements réalisés

## 2. Protocole d'antibioprophylaxie :

En l'absence de recommandation spécifique concernant l'antibioprophylaxie des transplantations hépatiques, le protocole du CHRU de Tours est calqué sur les recommandations de la SFAR concernant la chirurgie hépato-biliaire.

Les patients reçoivent donc 30 minutes avant le début de la chirurgie une dose initiale de 2g de céfazoline, ils reçoivent ensuite une dose de 1g de céfazoline toutes les 4h jusqu'à la fin de l'intervention. Ces doses d'antibiotique sont doublées en cas d'obésité avec Index de Masse Corporelle (IMC) supérieur à 35kg/m<sup>2</sup> avec un poids supérieur à 100kg.

L'injection est réalisée de manière indifférenciée sur voie veineuse périphérique ou centrale, la modalité d'injection (intraveineuse directe ou intraveineuse lente) étant laissée à l'appréciation du médecin anesthésiste-réanimateur en charge du patient.

## 3. Recueil des données :

### *3.1. Protocole de prélèvement :*

Les patients recevant de la céfazoline en antibioprophylaxie pour une TH étaient prélevés à deux reprises durant la TH :

- Au moment de l'incision chirurgicale soit 30 minutes après l'injection d'antibiotique
- À la fin de l'intervention, au moment de la fermeture cutanée.

Ces prélèvements étaient réalisés en per-opératoire à l'aide d'un cathéter intra-artériel mis en place de manière systématique pour les patients en cours de transplantation à visée de monitoring hémodynamique. Ils étaient prélevés sur tubes héparinés avant d'être réfrigérés et envoyés au laboratoire.

### *3.2. Protocole de mesure de la concentration de céfazoline :*

Les prélèvements étaient techniqués une première fois dans les 4 heures suivant leur réalisation afin de permettre leur conservation. Ils étaient alors centrifugés à 2000G avant d'être congelés à -80°Celsius en attente du dosage.

Les échantillons étaient par la suite préparés après décongélation par l'équipe du laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie du CHRU de Tours avant de pouvoir être analysés. La fraction libre de céfazoline était ensuite mesurée à l'aide d'une technique combinée de chromatographie haute performance en phase liquide (HPLC). En l'absence de technique commerciale standardisée pour la réalisation de ce dosage, le laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie de Tours, comme tous les laboratoires français à l'heure actuelle, a développé localement une technique de dosage. L'harmonisation de cette technique avec les autres laboratoires français étant assurée par des essais d'aptitude organisés par des organismes externes.

Les normes de dosage de la céfazoline retenues pour la cible d'une antibioprophylaxie étaient de 40 à 80mg/L.

### *3.3. Données colligées :*

Les données suivantes étaient recueillies à partir des éléments du dossier médical des patients inclus, du dossier d'anesthésie, incluant la visite préopératoire et le déroulement opératoire de l'intervention des documents chirurgicaux dont la synthèse des temps opératoires ainsi que du dossier de réanimation post-opératoire :

- données démographiques de la population étudiée : âge, sexe, poids, taille,
- données cliniques : indication de la transplantation hépatique, étiologie de la cirrhose si existante, score Child-Pugh<sup>16</sup> préopératoire pour définir la gravité de la cirrhose en trois stade A, B, et C, *Model for End-stage Liver Disease score*<sup>17</sup> (MELD-score) préopératoire caractérisant la sévérité de la maladie (scores détaillés en annexe 3), hémodialyse intermittente préopératoire, présence d'un shunt intra-hépatique porto-systémique (TIPS), la présence d'une encéphalopathie hépatique et sa sévérité,

- données biologiques : créatininémie préopératoire, albuminémie préopératoire, temps prothrombine et international normalized ratio (INR), bilirubinémie préopératoire,
- données opératoires : diurèse per-opératoire, quantité d'ascite à l'incision, saignements per-opératoires, volume de produits sanguins labiles transfusés, volume de cristalloïdes perfusés, volume de colloïdes perfusés, volume de sang réinjecté après traitement.

#### 4. Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal de cette étude était la proportion de patient ne présentant aucun sous-dosage thérapeutique sur leurs prélèvements.

#### 5. Critères de jugement secondaires :

Les critères de jugement secondaire était la présence de facteurs de risque sous-dosage en céfazoline sur les prélèvements dans les données relevées du dossier.

#### 6. Tests statistiques :

##### *6.1. Critère de jugement principal*

En l'absence de littérature décrivant l'incidence de sous-dosage de la céfazoline administrée selon le protocole d'antibioprophylaxie recommandé par SFAR en chirurgie conventionnelle, seule une description du pourcentage de patients ne présentant pas de sous-dosage a été réalisée.

### *6.2. Critères de jugement secondaires*

Concernant l'analyse des facteurs de risque de sous-dosage, les variables qualitatives étaient analysées en utilisant un test exact de Fisher, les variables quantitatives quant à elles étaient analysées en utilisant un test W de Wilcoxon.

### *6.3. Gestion des données manquantes*

Dans le cas de l'analyse du critère de jugement principal, les éventuelles données manquantes ont été analysées en prenant l'hypothèse du biais maximal et ont donc toutes été considérées comme étant dans les normes thérapeutiques.

Pour l'analyse des critères de jugement secondaire, les données manquantes étaient exclues de l'analyse.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R 3.6.1<sup>18</sup> et le logiciel RStudio.

# RESULTATS

## 7. Patients inclus

Vingt et un patients ont été inclus sur la période de l'étude, pour lesquels ont été réalisés vingt-et-un prélèvements à l'incision et dix-huit à la fermeture chirurgicale.

### *7.1. Caractéristiques démographiques*

21 patients ont été inclus entre le 1er avril 2020 et le 28 juillet 2020. La majorité des patients étaient de sexe masculin (85,71%) avec un âge médian de 59 ans. Seul un patient ne présentait pas de cirrhose sous-jacente et l'étiologie principale des cirrhoses présentées par les patients étaient l'intoxication éthylique (30%) parfois associée à une stéatose non alcoolique (NASH). Un seul patient était porteur de TIPS. L'indication majoritaire de TH était la présence d'un carcinome hépato-cellulaire (CHC) avec un MELD-score médian de 14. Les patients présentaient le plus souvent une cirrhose peu avancée avec un score de Child-Pugh de classe A (52,38%) pour un score médian à 6. Sur le plan extra-hépatique les patients présentaient une fonction rénale conservée dans 76,19% des cas avec une créatininémie médiane à 77 $\mu$ mol/L. Un patient (4,76%) requérait une épuration extra-rénale chronique, celui-ci ayant reçu une greffe combinée hépatorénale. Les caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le tableau 1. Les données de distribution des variables continues de la population sont résumées dans le tableau A-1 de l'Annexe 1.

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude**

	<b>n=21</b>
Age (années) <sup>a</sup>	59 [21-70]
Sexe <sup>b</sup>	
F	3 (14,29%)
M	18 (85,71%)
Taille (m) <sup>c</sup>	1,71 (0,08)
Poids (kg)	86,76 (24,10)
Indice de Masse Corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	29,29 (6,67)
<b>Fonction Hépatique</b>	
Cirrhose	
Absente	1 (4,76%)
Présente	20 (95,24%)
Etiologie de la cirrhose	
Ethylique	6 (30%)
Ethylique + NASH	4 (20%)
Virale	3 (15%)
Ethylique + virale	3 (15%)
NASH	2 (10%)
Hémochromatose	1 (5%)
Auto-immune	1 (5%)
Indication de transplantation	
Carcinome hépatocellulaire (CHC)	11 (52,38%)
Cirrhose avancée	4 (19,05%)
Ascite réfractaire	2 (9,52%)
Hypertension portale sévère	2 (9,52%)
CHC + cirrhose avancée	1 (4,76%)
Rejet de greffon	1 (4,76%)
TIPS	
NON	20 (95,24%)
OUI	1 (4,76%)
Temps de prothrombine (%)	60,52 (24,72)
Bilirubine (mg/L)	19 [4-319]
Ascite clinique	
Absente	14 (66,67%)
Faible	3 (14,29%)
Modérée à sévère	4 (19,05%)
Encéphalopathie	
Absente	17 (80,95%)
Stade I-II	2 (9,52%)
Stade III-IV	2 (9,52%)
Albumine (g/L)	36,24 (7,13)
INR	1,46 [1,01-3,21]

Child score (classe)		
	A	11 (52,38%)
	B	4 (19,05%)
	C	6 (28,57%)
Child score (valeur)		6 [5-13]
MELD score		14 [7-39]
Fonction rénale		
Créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )		77 [48-692]
Insuffisance rénale chronique dialysée		1 (4,76%)
Dialyse pré-transplantation		
	NON	20 (95,24%)
	OUI	1 (4,76%)
<p><b>a</b> : les variables continues non normales sont exprimées en médiane et [minimum-maximum]  <b>b</b> : les variables catégorielles sont exprimées en nombre de patient et (%).  <b>c</b> : les variables continues normales sont exprimées en moyenne et (écart-type)  NASH : non alcoholic steatosis hepatitis) - TIPS : transjugular intra-hepatic porto-systemic shunt –  MELD : Model for End-stage Liver Disease score – INR : international normalized ratio</p>		

## 7.2. Données per-opératoires

Concernant les données per-opératoires (résumées en tableau 2), la durée moyenne de chirurgie était de 6 heures et 30 minutes (+/- 2 heures). La chirurgie nécessitait la réalisation d'une anastomose porto-cave dans 66,67% des cas avec une durée moyenne de clampage veineux de 1 heure et 12 minutes. Les saignements présentaient une médiane à 1598mL avec une médiane de 3 culots de globules rouges (CGR) transfusés. La noradrénaline maximale per-opératoire était en moyenne de 5,43mg/h (+/- 3,44mg/h) avec un index cardiaque minimal médian de 3L/min/m<sup>2</sup>.

**Tableau 2 : Données per-opératoires.**

	Patients (n=21)
Durée de chirurgie (h) <sup>a</sup>	6,52 (2,02)
Durée de clampage (h) <sup>b</sup>	1,12 [0,77-2,85]
Ascite (mL)	0 [0-7000]
Saignements (mL)	1500 [0-5200]
Diurèse (mL)	500 [0-1425]
Noradrénaline maximale (mg/h)	5,43 (3,44)
Culots de globules rouges (unités)	3 [0-14]
Plasma frais congelé (unités)	0 [0-14]
Concentré de plaquettes (unités)	1 [0-5]
Auto-transfusion (mL)	0 [0-1715]
Cristalloïdes (mL)	3662,50 (2218,75)
Colloïdes (mL)	500 [0-2500]
Anastomose porto-cave <sup>c</sup>	
NON	14 (66,67%)
OUI	7 (33,33%)
Index cardiaque à l'incision (L/min/m <sup>2</sup> )	3,75 (1,20)
Index cardiaque maximum (L/min/m <sup>2</sup> )	4,89 (1,39)
Index cardiaque minimum (L/min/m <sup>2</sup> )	3 [1,30-8,8]
Nombre de réinjections de céfazoline	
1 réinjection	15 (71,43%)
2 réinjections	6 (28,57%)
<p><b>a</b> : les variables continues non normales sont exprimées en médiane et [minimum-maximum]  <b>b</b> : les variables catégorielles sont exprimées en nombre de patient et (%).  <b>c</b> : les variables continues normales sont exprimées en moyenne et (écart-type)</p>	

### 7.3.Administration et dosage de la céfazoline

Les patients ont reçu en majorité (71,43%) une seule réinjection de céfazoline durant la chirurgie. La dose de céfazoline adaptée au poids des patients était majoritairement de 2g en bolus initial (80,95%) avec des réinjections de 1g (85,71%).

Cependant plusieurs écarts au protocole d'antibioprophylaxie ont été retrouvés lors du recueil de données, ces écarts concernent 5 patients (23,81%). Deux patients ont reçu une première dose doublée de céfazoline en raison d'une obésité (IMC > 35kg/m<sup>2</sup> et poids > 100kg) mais pas lors des réinjections pour le reste de l'intervention. Un patient obèse n'a pas reçu de dose adaptée à son poids. Un patient a reçu une dose de 2g au lieu d'1g lors de la réinjection et 1 patient a reçu la dose de réinjection d'antibiotique 6h après le bolus initial (Tableau 3).

Concernant le premier dosage, celui-ci avait lieu en moyenne 51 minutes après l'administration de la céfazoline avec des délais allant de 5 minutes à 1 heure et 45 minutes, le second avait lieu en moyenne 2 heures et 19 minutes après la dernière injection avec des délais pour ce dernier dosage allant de 15 minutes à 5 heures et 5 minutes. Le détail des données concernant l'administration et les délais de dosage de la céfazoline est situé dans la Tableau A-2 en Annexe 1.

**Tableau 3 : Modalités d'administration et de dosage de la céfazoline.**

	Total (n=21)	1 réinjection (n=15)	2 réinjections (n=6)
Posologie première dose (g)			
2	17 (80,95%)	11 (64,71%)	6 (35,29%)
4	4 (19,05%)	4 (100%)	0 (0%)
Posologie réinjections (g)			
1	18 (85,71%)	13 (72,22%)	5 (27,78%)
2	3 (14,29%)	2 (66,67%)	1 (33,33%)
Respect du protocole			
NON	5 (23,81%)	3 (20,00%)	2 (33,33%)
OUI	16 (76,19%)	12 (80,00%)	4 (66,67%)
Délai du premier dosage (minutes)	51 (24)	53 (26)	44 (18)
Délai du deuxième dosage (minutes)	139 (83)	155 (61)	94 (120)
Variables exprimées en moyenne et (écart-type) ou en nombre de patient et (%)			

## 8. Analyse du critère de jugement principal

Sur les 21 patients inclus, tous possédaient un prélèvement réalisé au moment de l'incision chirurgicale et 18 (85,71%) au moment de la fermeture. Tous les prélèvements réalisés au moment de l'incision chirurgicale étaient supérieurs à la borne inférieure des marges thérapeutiques. Sur la totalité de la population, 17 patients (80,95%) étaient dans les valeurs thérapeutiques pour tous les dosages réalisés. Il est à noter que la totalité des prélèvements (4 prélèvements) présentant un sous-dosage concernent le dosage de fin de chirurgie (Tableau 4).

**Tableau 4 : Dosages per-opératoire**

	<b>Total (n=21)</b>	<b>1 réinjection (n=15)</b>	<b>2 réinjections (n=6)</b>
Concentration céfazoline (mg/L) Dosage n°1 <sup>a</sup>	153,59 (34,87)	148,55 (33,20)	166,17 (38,89)
Concentration céfazoline (mg/L) Dosage n°2	76,53 (36,01)	69,12 (31,25)	95,80 (44,06)
Sous-dosage Dosage <sup>b</sup>			
NON	17 (80,95)	12 (80,00)	5 (83,33)
OUI	4 (19,05)	3 (20,00)	1 (16,67)
Variables exprimées en moyennes et (écart-type) ou en nombre de patients et (%)			
Valeurs cibles de concentration de céfazoline : supérieur à 40mg/L			

## 9. Analyse des critères secondaires

### 9.1. Facteurs de risque de sous-dosage

Devant l'absence de prélèvement à l'incision présentant un sous-dosage, les 3 patients pour lesquels le prélèvement de fin de chirurgie n'avait pas été réalisé ont été exclus de l'analyse. Parmi tous les paramètres recueillis (Tableau 5), le volume du remplissage vasculaire par cristalloïdes semble être significativement lié à la survenue d'un sous-dosage avec une quantité de cristalloïdes reçus supérieure dans le groupe des patients présentant un sous-dosage (5875mL) par rapport aux autres patients (2711mL) ( $p = 0,031$ ) (Figure 1).

**Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des patients pour lesquels le 2<sup>ème</sup> prélèvement présente un sous-dosage ou non.**

	Sous-Dosage (n = 4)	Normo-dosage (n=14)	p value
Age (années) <sup>a</sup>	54,5 [50-59]	60,5 [47-70]	0,222
Sexe <sup>b</sup>			>0,999
F	0 (0)	2 (14,29)	
M	4 (100)	12 (85,71)	
Taille (m) <sup>c</sup>	1,77 (0,10)	1,70 (0,08)	0,393
Poids (kg)	92 (13,95)	89,64 (26,72)	0,791
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,25 (4,99)	30,50 (7,17)	0,915
<b>Fonction hépatique</b>			
Cirrhose			>0,999
Absente	0 (0)	0 (0)	
Présence	4 (100)	14 (100)	
Etiologie de la cirrhose			0,775
Ethylique	1 (25)	4 (28,57)	
Ethylique + NASH	1 (25)	3 (21,43)	
Ethylique + virale	0 (0)	2 (14,29)	
NASH	0 (0)	2 (14,29)	
Virale	2 (50)	1 (7,14)	
Auto-immune	0 (0)	1 (7,14)	
Hémochromatose	0 (0)	1 (7,14)	
Indication de la transplantation			0,241
Carcinome hépatocellulaire (CHC)	2 (50)	7 (50)	
Cirrhose avancée	0 (0)	4 (28,57)	
Ascite réfractaire	0 (0)	2 (14,29)	
CHC + cirrhose avancée	1 (25)	0 (0)	
Hypertension portale sévère	1 (25)	1 (7,14)	
TIPS			>0,999
NON	4 (100)	14 (100)	
OUI	0 (0)	0 (0)	
Temps de prothrombine (%)	68,75 (17,46)	56,29 (24,04)	0,313
Bilirubine (mg/L)	17 [5-42]	28 [6-319]	0,313
Ascite Clinique			0,378
Aucune	3 (75)	9 (64,29)	
Minime	1 (25)	1 (7,14)	
Modérée à Sévère	0 (0)	4 (28,57)	
Encéphalopathie			>0,999
Aucune	4 (100)	11 (78,57)	
Stade I-II	0 (0)	2 (14,29)	
Stade III-IV	0 (0)	1 (7,14)	
Albuminémie (g/L)	37,50 (5,74)	36,86 (6,33)	0,790
INR	1,35 [1,05-1,57]	1,53 [1,01-3,21]	0,382
Child score (classe)			0,392

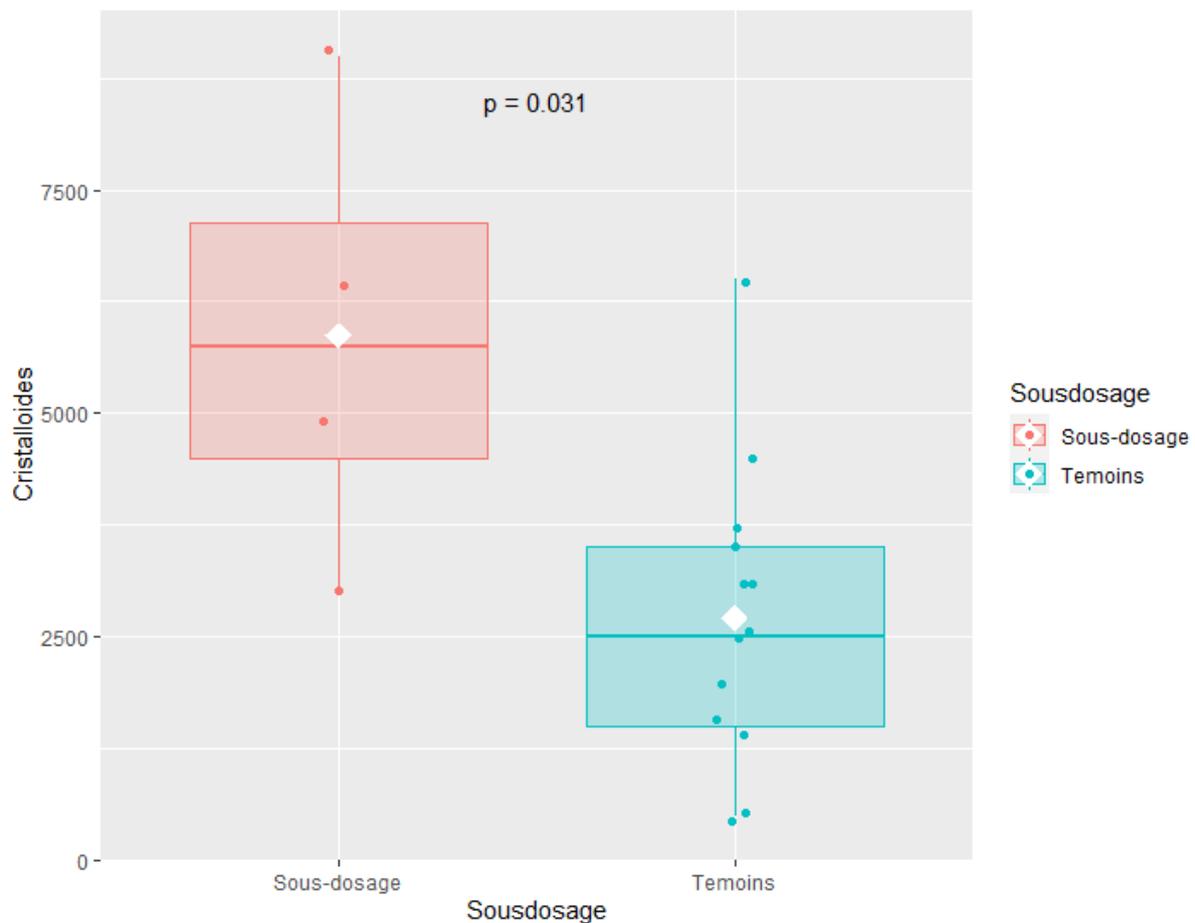
	A	3 (75)	6 (42,86)	
	B	1 (25)	3 (21,43)	
	C	0 (0)	5 (35,71)	
Child score (valeur)		5 [5-8]	7 [5-12]	0,103
MELD score		10 [7-15]	15,5 [7-39]	0,221
Fonction rénale				
Créatininémie (µmol/L)		72 [58-86]	78 [48-692]	0,339
Hémodialyse avant transplantation				>0,999
	NON	4 (100)	13 (92,86)	
	OUI	0 (0)	1 (7,14)	
Données per-opératoires				
Ascite (cc)		0 [0-600]	0 [0-7000]	0,527
Saignements (cc)		1500 [125-2500]	1450 [0-5000]	>0,999
Diurèse (cc)		570 [375-1425]	380 [0-1405]	0,137
Noradrénaline maximale per-opératoire (mg/h)		6,25 (4,19)	5,44 (3,57)	0,669
Culots de globules rouges (unités)		0 [0-3]	3 [0-12]	0,091
Plasma frais congelé (unités)		0 [0-2]	3 [0-8]	0,155
Concentrés plaquettaires (unités)		1 [0-3]	1 [0-5]	0,911
Auto-transfusion (cc)		0 [0-0]	0 [0-1715]	0,201
<b>Cristalloïdes (cc)</b>		<b>5875 (2529)</b>	<b>2711,54 (1651,53)</b>	<b>0,031</b>
Colloïdes (cc)		0 [0-500]	1000 [0-2500]	0,054
Durée de clampage (h)		1,08 [0,87-1,47]	1,15 [0,77-2,85]	0,958
Durée de chirurgie (h)		6,57 (2)	6,61 (2,24)	0,832
Anastomose porto-cave				>0,999
	NON	3 (75)	8 (57,14)	
	OUI	1 (25)	6 (42,86)	
IC à l'incision (L/min/m <sup>2</sup> )		3,10 (0,79)	3,88 (1,26)	0,346
IC maximal (L/min/m <sup>2</sup> )		4,21 (0,78)	5,34 (1,41)	0,251
IC minimal (L/min/m <sup>2</sup> )		2,2 [1,8-2,5]	3,25 [1,3-7,8]	0,111
Nombre de réinjections de céfazoline				>0,999
	1	3 (75)	11 (78,57)	
	2	1 (25)	3 (21,43)	
Respect Protocole				> 0,999
	NON	1 (25)	4 (28,57)	
	OUI	3 (75)	10 (71,43)	
Délai de prélèvement 2 <sup>ème</sup> dosage		1.85 (1.00)	2.43 (1.47)	0.559

**a** : les variables continues non normales sont exprimées en médiane et [minimum-maximum]

**b** : les variables catégorielles sont exprimées en nombre de patient et (%).

**c** : les variables continues normales sont exprimées en moyenne et (écart-type)

NASH : non alcoholic steatosis hepatitis - TIPS : transjugular intra-hepatic porto-systemic shunt – MELD : Model for End-stage Liver Disease score – INR : international normalized ratio IC : index cardiaque – IMC : indice de masse corporelle



**Figure 1 : Volumes de cristalloïdes perfusés dans le groupe des patients en sous-dosage comparé au reste de la population étudiée.**

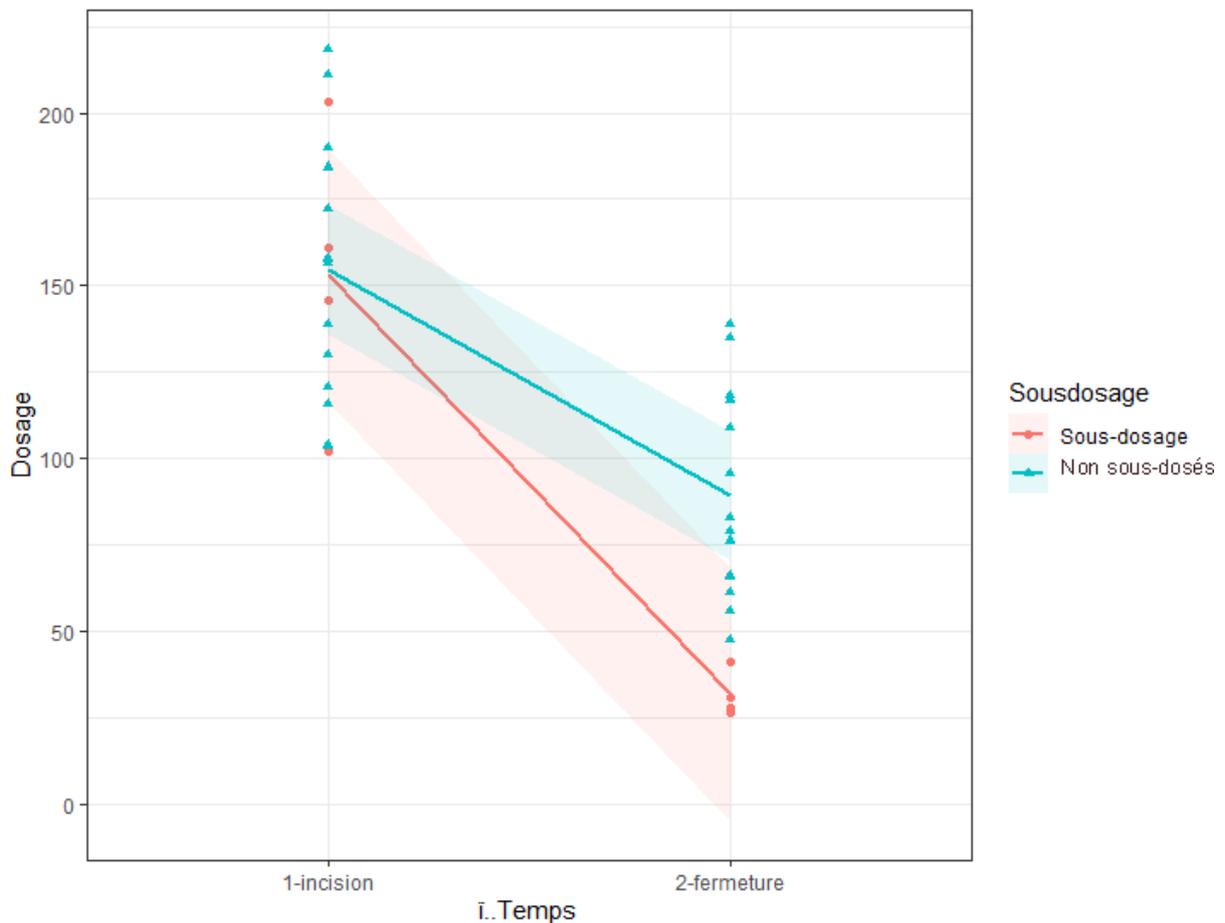
On note par ailleurs une différence ne franchissant pas les seuils de significativité concernant le remplissage par colloïdes et la transfusion de culots de globules rouges (CGR) qui apparaissent plus importants dans le groupe des patients présentant des taux attendus par rapport au groupe sous-dosé.

Aucune des autres variables comparées, notamment concernant le type et l'avancée de la pathologie hépatique, n'a retrouvé de différence entre le groupe des patients sous-dosés et le groupe des patients témoins. Le délai de réalisation du deuxième prélèvement par rapport à la dernière réinjection ne semblait lui non plus ne pas avoir d'impact sur l'observation d'un sous-dosage.

Il est aussi à noter qu'on ne retrouve pas de différence de concentration entre les deux groupes concernant le premier dosage de céfazoline mais que cette différence apparaît sur le second dosage (Tableau 6 et Figure 2).

	Groupe		p value
	Sous-dosage (n = 4)	Valeurs attendues (n= 17)	
Concentration céfazoline 1 (mg/L)	153.05 (41.84)	154.42 (37.61)	0.959
Concentration céfazoline 2 (mg/L)	31.77 (6.53)	89.32 (29.90)	-

**Tableau 6 : Concentrations moyennes de céfazoline (écart-type) dans les groupes de patients sous-dosés et le groupe des patients présentant de valeurs attendues**



**Figure 2 : Comparaison en régression linéaire des concentrations de céfazoline à l'incision et à la fermeture chirurgicale dans le groupe des patients sous-dosés et le reste de la population. Détail par patient disponible dans la figure A-1 de l'Annexe 2.**

## DISCUSSION

Notre étude a permis de déterminer que 80,95% des patients étudiés présentaient des concentrations plasmatiques satisfaisantes de céfazoline (supérieures à 40mg/L) sur tous les prélèvements réalisés. Les 4 sous-dosages observés concernaient le prélèvement de fermeture chirurgicale, tous les prélèvements réalisés au moment de l'incision étaient supérieurs aux concentrations minimales nécessaires. Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée dans la littérature permettant de comparer la proportion de patients présentant un sous-dosage avec une éventuelle référence pour d'autres chirurgies utilisant la céfazoline comme antibioprophylaxie. Il existe en pratique clinique au sein du laboratoire de pharmacologie une proportion observée importante de patients présentant un sous-dosage en bêta-lactamines, cependant cette proportion est à fort risque de biais car le suivi de la concentration des bêta-lactamines en pratique courante est souvent réservée à des patients à risque de sous-dosage.

La population de notre étude était une population majoritairement masculine, d'âge moyen (59 ans), présentant une cirrhose principalement d'origine éthylique, correspondant ainsi à la population habituelle des patients transplantés hépatiques au CHRU de Tours. Cependant notre population d'étude présentait des hépatopathies peu sévères avec un score de Child médian de A-6 et un MELD moyen à 19. Il semble donc adapté de penser qu'un potentiel effet de la dysfonction hépatique sur la concentration sanguine de la céfazoline ne puisse pas être mis en évidence avec cette population peu grave. On peut de plus noter une importante incidence des insuffisances rénales (23.81%) dans notre population d'étude, pouvant participer à une augmentation des concentrations sanguines de céfazoline.

Concernant le respect du protocole et des recommandations concernant la réalisation de l'antibioprophylaxie, notre étude a mis en évidence de grandes variations concernant le délai entre la première injection d'antibiotique et le dosage réalisé au moment de l'incision chirurgicale avec des délais allant de 5 minutes et 1 heure 45 entre l'injection de la céfazoline et l'incision chirurgicale. Les recommandations de la SFAR<sup>2</sup> préconisent une injection d'antibiotique dans les 30 minutes précédant l'incision, délai qui n'était pas respecté chez la moitié de nos patients (12 sur 21 soit 57%). Cependant aucun de ces prélèvements réalisés

n'a retrouvé de sous-dosage, permettant ainsi d'assurer que la première effraction cutanée est couverte de manière efficace dans 100% des cas. Une explication possible de cette grande variabilité est la difficulté à évaluer le moment exact de l'incision chirurgicale. En effet, le délai s'écoulant entre le début de la prise en charge anesthésique et le début de la chirurgie est dépendant de plusieurs facteurs comme les difficultés de mise en place des dispositifs de surveillance per-opératoire (pose d'abord artériels et centraux, mise en place d'un monitoring invasif du débit cardiaque) ou la préparation chirurgicale (sondage urinaire, champage chirurgical). De plus, dans le cas d'injections précoces de céfazoline, l'antibioprophylaxie couvre aussi la durée de mise en place des abords vasculaires anesthésiques, pouvant participer à la limitation des infections post-opératoires de ces abords.

La sous-population des patients en sous-dosage de notre étude présentait un volume de remplissage par cristalloïdes supérieur (5875mL vs 2711mL) à celui des autres patients. Il a aussi été retrouvé, sans mettre en évidence de différence significative, une moindre utilisation des solutés colloïdes et de la transfusion de culots globulaires chez ces patients en sous-dosage. Il n'y avait pour autant pas de différence concernant la quantité de saignements entre les deux groupes. Il s'agit de la première étude mettant en évidence un impact du remplissage vasculaire par cristalloïdes sur les concentrations sanguines d'antibiotique dans un contexte chirurgical. Cependant l'effectif de l'étude n'ayant pas été calculé pour étudier de manière rigoureuse les facteurs de risque de sous-dosage, il n'est pas possible de tirer de conclusions sur ces éléments et d'autres études devront être menées pour confirmer ou infirmer ces tendances mises en évidence.

Une explication possible de l'influence du remplissage vasculaire par cristalloïdes sur la survenue de sous-dosage en céfazoline serait la forte et rapide diffusion de ces solutés dans le tissu interstitiel. Contrairement aux colloïdes et aux produits sanguins, cette caractéristique pourrait entraîner une augmentation importante du volume de distribution extravasculaire, responsable à son tour d'un sous-dosage plasmatique en céfazoline. La dilution de la molécule en elle-même dans le secteur vasculaire seul, liée au remplissage vasculaire global en parallèle des éventuels saignements sans réinjection supplémentaire d'antibiotique, ne semble pas impactante car on ne retrouve pas de différence entre les deux groupes concernant les

saignements et les modalités de remplissage autres que les cristalloïdes. Parmi les facteurs de confusion éventuels, ni l'intervalle entre l'injection et le dosage, ni le respect du protocole d'antibioprophylaxie n'étaient liés à la survenue d'un sous-dosage. Le stade et la gravité de l'hépatopathie sous-jacente n'avaient pas d'impact non plus sur cet événement. La pathologie hépatique sous-jacente ne semble donc pas avoir d'impact sur la pharmacologie per-opératoire de la céfazoline, quelle que soit sa gravité.

Il faut cependant évoquer l'éventualité que cette proportion de prélèvements présentant un sous-dosage puisse être liée à des causes extérieures au patient. En effet le protocole de prise en charge, de préparation et d'acheminement des prélèvements au laboratoire de Pharmacologie-Toxicologie était complexe et contraignant. Ainsi un retard dans les délais d'acheminement, de préparation ou de congélation a pu être à l'origine d'une dégradation *in vitro* de la céfazoline, entraînant un sous-dosage biologique pouvant ne pas correspondre à une réalité pharmacologique. De plus, un sous-dosage lié à une variation de mesure reste envisageable.

Les limites principales de notre étude sont tout d'abord le petit effectif présenté par notre population, à l'origine d'un probable manque de puissance pour mettre en évidence d'éventuels autres facteurs de risque de sous-dosage. De plus la quantité limitée de prélèvements réalisés ne permet pas d'analyse pharmacologique plus poussée que la constatation d'un sous-dosage. Il paraît donc possible que d'autres variations importantes de concentration de la céfazoline puissent exister sans pouvoir être décrites dans notre étude. De plus il nous est impossible d'estimer, pour les patients présentant un sous-dosage, le pourcentage de temps passé sous les seuils thérapeutiques.

Il s'agit cependant à notre connaissance de la première étude s'intéressant au succès biologique d'un protocole d'antibioprophylaxie par céfazoline dans la TH. Il n'existe par ailleurs que peu de travaux ayant étudié la pharmacologie des antibiotiques utilisés en prophylaxie dans cette indication particulière et les seuls retrouvés sont anciens<sup>14</sup>.

Il persiste néanmoins une grande incertitude concernant la période per-opératoire comprise entre les deux prélèvements réalisés pour notre étude. Certains dosages réalisés chez nos patients retrouvent des doses très élevées de céfazoline même à des délais importants après

la dernière administration de celle-ci. Bien que la toxicité neurologique des céphalosporines n'ait été retrouvée que pour des administrations prolongées de celles-ci lors des dernières revues de pharmacovigilance française par Lacroix et al<sup>19</sup> et que la céfazoline ne soit pas la céphalosporine la plus pourvoyeuse de ces complications, il semble légitime de s'interroger sur l'impact neurologique que pourrait avoir un important surdosage chez des patients déjà exposés à des facteurs d'agression cérébrale (hypotension artérielle per-opératoire, encéphalopathie hépatique sous-jacente,...).

La précédente étude de Dupon et al<sup>14</sup> concernant les concentrations plasmatiques de vancomycine et de l'association pipéracilline/tazobactam retrouvait des variations de concentration importantes lors des phases d'anhépatie et de déclampages, avec des périodes de sous-dosage pour le groupe pipéracilline/tazobactam et des périodes de surdosage pour le groupe vancomycine. L'étude de la pharmacologie de ces deux molécules en per-opératoire de la TH retrouvait une augmentation du volume de distribution des deux molécules ainsi qu'une baisse de la clairance totale des antibiotiques au moment du clampage vasculaire. Cette augmentation du volume de distribution était à l'origine d'une tendance au sous-dosage per-opératoire et Dupon recommandait alors d'administrer de plus faibles doses d'antibiotique de manière répétées afin d'optimiser les concentrations sanguines pour maintenir l'effet temps-dépendant des antibiotiques.

De plus les dernières recommandations concernant l'administration des bêta-lactamines dans le cadre de la prise en charge curative des infections documentées<sup>20,21</sup>, pour lesquelles les marges thérapeutiques sont les mêmes que pour l'antibioprophylaxie, offrent une place de plus en plus importante à l'utilisation d'injections lentes et continues. Une évaluation de la pharmacocinétique globale de notre protocole comparé à un protocole d'administration continue de la céfazoline semble donc à envisager.

Par ailleurs, bien que pouvant nous informer en partie sur l'action de la céfazoline, la concentration plasmatique ne permet pas de donner un reflet exact des concentrations tissulaires de la molécule au niveau du site opératoire, objectif même de son administration. Les travaux réalisés sur la chirurgie de l'aorte abdominale de Douglas et al<sup>11,22</sup> utilisaient le recours à la microdialyse tissulaire afin de permettre d'évaluer plus précisément l'imprégnation tissulaire en céfazoline et l'efficacité de leur protocole d'antibioprophylaxie.

Enfin, la question se pose aussi de l'impact clinique de ce sous-dosage constaté en per-opératoire. Les infections de site opératoires ont une incidence variable selon les études<sup>3</sup> entre 18 et 37% dans le cadre de la TH ainsi que de nombreuses présentations allant de l'abcès de paroi à la péritonite ou à l'abcès intra-hépatique<sup>6,23</sup>. Il semble pertinent, au vu des résultats de notre étude, d'évaluer sur un effectif plus important s'il existe une incidence supérieure des infections de site opératoire chez les patients identifiés dans notre étude comme à risque de sous-dosage.

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude est la première à s'intéresser à l'efficacité biologique d'un protocole d'antibioprophylaxie par céfazoline utilisé dans la transplantation hépatique. Elle a permis de montrer que, dans le cadre d'une population présentant une maladie hépatique peu sévère, le protocole utilisé au CHRU de Tours permet de d'obtenir des résultats dans les marges thérapeutiques pour 100% des prélèvements à l'incision et 81% à la fermeture chirurgicale.

Malgré son petit effectif, elle a aussi pu mettre en lumière un possible facteur de risque de sous-dosage pour les patients exposés à un remplissage vasculaire par cristalloïdes majoritaire. Cependant du fait de son design, cette étude ne permet pas de tirer plus de conclusions, notamment sur le plan pharmacocinétique. Il est raisonnable de penser que des fluctuations de concentration soient passées inaperçues avec seulement deux prélèvements. Il nous paraît donc important, à la lumière des résultats de cette étude, de mener d'autres études pharmacologiques complètes afin de pouvoir étudier de manière précise la pharmacocinétique de la céfazoline dans le cadre de la transplantation hépatique.

Il semble désormais important d'évaluer l'impact de ces sous-dosages sur la survenue effective d'infections du site opératoire mais aussi l'impact d'éventuels surdosages qui pourraient être constatés sur l'état neurologique des patients en post-opératoire immédiat.

Par ailleurs, l'antibioprophylaxie per-opératoire des transplantations hépatiques n'est pas standardisée en France et il n'existe aucune recommandation dans le monde concernant cette pratique. Ainsi une enquête téléphonique auprès des centres de transplantation hépatique français a pu mettre en évidence la multiplicité des prises en charge selon les centres (Figure A-2 en Annexe 3). Une étude rétrospective précédente<sup>6</sup> n'avait retrouvé aucune différence entre les différents protocoles d'antibioprophylaxie utilisés par les centres européens sur l'incidence des infections de site opératoire post-transplantation hépatique. Il n'existe par ailleurs aucune étude comparant de manière prospective<sup>4</sup> à l'efficacité des différents protocoles d'antibioprophylaxie utilisés dans le monde dans le cadre de la transplantation hépatique, empêchant de pouvoir trancher dans les nombreuses propositions faites localement par les équipes prenant en charge ces patients.

Voici donc les axes vers lesquels nous souhaitons continuer d'étudier l'antibioprophylaxie dans le cadre de la transplantation hépatique.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J. & Kamath, P. S. Burden of liver diseases in the world. **70**, 151–171 (2019).
2. Auboyer, C. *et al. Recommandations Formalisées d'Experts.*
3. Dorschner, P., McElroy, L. M. & Ison, M. G. Nosocomial infections within the first month of solid organ transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* **16**, 171–187 (2014).
4. Almeida, R. A., Hasimoto, C. N., Kim, A., Hasimoto, E. N. & El Dib, R. Antibiotic prophylaxis for surgical site infection in people undergoing liver transplantation. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD010164 (2015).  
doi:10.1002/14651858.CD010164.pub2
5. Vandecasteele, E. *et al.* Antimicrobial prophylaxis in liver transplant patients : a multicenter survey endorsed by the European Liver and Intestine Transplant Association. *Transpl. Int.* **23**, 182–190 (2010).
6. Asensio, A. *et al.* Effect of antibiotic prophylaxis on the risk of surgical site infection in orthotopic liver transplant. *Liver Transplant.* **14**, 799–805 (2008).
7. Kosaka, T. *et al.* Effects of renal function on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prophylactic cefazolin in cardiothoracic surgery. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**, 193–199 (2012).
8. Craig, W. A., Welling, P. G., Jackson, T. C. & Kunin, C. M. Pharmacology of cefazolin and other cephalosporins in patients with renal insufficiency. *J. Infect. Dis.* **128**, Suppl:S347-5 (1973).
9. Swoboda, S. M., Merz, C., Kostuik, J., Trentler, B. & Lipsett, P. A. Does Intraoperative Blood Loss Affect Antibiotic Serum and Tissue Concentrations? *Arch. Surg.* **131**, 1165 (1996).
10. Zelenitsky, S. A., Ariano, R. E., Harding, G. K. M. & Silverman, R. E. Antibiotic Pharmacodynamics in Surgical Prophylaxis: an Association between Intraoperative

- Antibiotic Concentrations and Efficacy. *Antimicrob. Agents Chemother.* **46**, 3026–3030 (2002).
11. Douglas, A. *et al.* Plasma and Tissue Pharmacokinetics of Cefazolin in Patients Undergoing Elective and Semielective Abdominal Aortic Aneurysm Open Repair Surgery. *Antimicrob. Agents Chemother.* **55**, 5238–5242 (2011).
  12. Caffarelli, A. D. *et al.* Plasma cefazolin levels during cardiovascular surgery: Effects of cardiopulmonary bypass and profound hypothermic circulatory arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **131**, 1338–1343 (2006).
  13. Adembri, C. *et al.* Cefazolin bolus and continuous administration for elective cardiac surgery: Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **140**, 471–475 (2010).
  14. Dupon, M. *et al.* Plasma levels of piperacillin and vancomycin used as prophylaxis in liver transplant patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **45**, 529–34 (1993).
  15. Résumé des caractéristiques du produit - CEFAZOLINE PANPHARMA 2 g/10 ml, poudre et solution pour usage parentéral (IV) - Base de données publique des médicaments. Available at: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67089141&typedoc=R#RcpP ropPharmacologiques>. (Accessed: 9th May 2019)
  16. Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H., Manns, M. & Scheuer, P. J. Classification of chronic hepatitis: Diagnosis, grading and staging. *Hepatology* **19**, 1513–1520 (1994).
  17. Kamath, P. S. *et al.* A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* **33**, 464–470 (2001).
  18. R Development Core Team (2005). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, U. <http://www.R.org>. No Title.
  19. Lacroix, C. *et al.* Serious central nervous system side effects of cephalosporins: A national analysis of serious reports registered in the French Pharmacovigilance

Database. *J. Neurol. Sci.* **398**, 196–201 (2019).

20. Jehl, F. & Levêque, D. Perfusion continue des bêtalactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques. *Réanimation* **18**, 343–352 (2009).
21. Guilhaumou, R. *et al.* Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients—guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique—SFPT) and the French Society of Anaesthesia and . *Crit. Care* **23**, 104 (2019).
22. Douglas, A. *et al.* The pharmacokinetics of cefazolin in patients undergoing elective & semi-elective abdominal aortic aneurysm open repair surgery. *BMC Anesthesiol.* **11**, 5 (2011).
23. Mehrabi, A. *et al.* Wound complications following kidney and liver transplantation. *Clin. Transplant.* **20**, 97–110 (2006).

## ANNEXE 1 : SCORES

TABLE 1. Grading system for cirrhosis: the Child-Pugh score

Score	Bilirubin (mg/dl)	Albumin (gm/dl)	Prothrombin time (sec)	Hepatic encephalopathy (grade)	Ascites
1	<2	>3.5	1-4 sec	None	None
2	2-3	2.8-3.5	4-6 sec	1-2	Mild (detectable)
3	>3	<2.8	>6 sec	3-4	Severe (tense)

Child class: A, 5 to 6; B, 7 to 9; C, >9.

Modified with permission from "Transsection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices" by Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R, *Br J Surg*, vol 60, pp. 646-649. Copyright © 1973 by Blackwell Scientific Publications.

### Score de Child-Pugh<sup>16</sup>

Thus, the formula for the MELD score is  $3.8 \cdot \log_e(\text{bilirubin [mg/dL]}) + 11.2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 9.6 \cdot \log_e(\text{creatinine [mg/dL]}) + 6.4 \cdot (\text{etiology: 0 if cholestatic or alcoholic, 1 otherwise})$ . An

### Calcul du score de MELD<sup>17</sup>

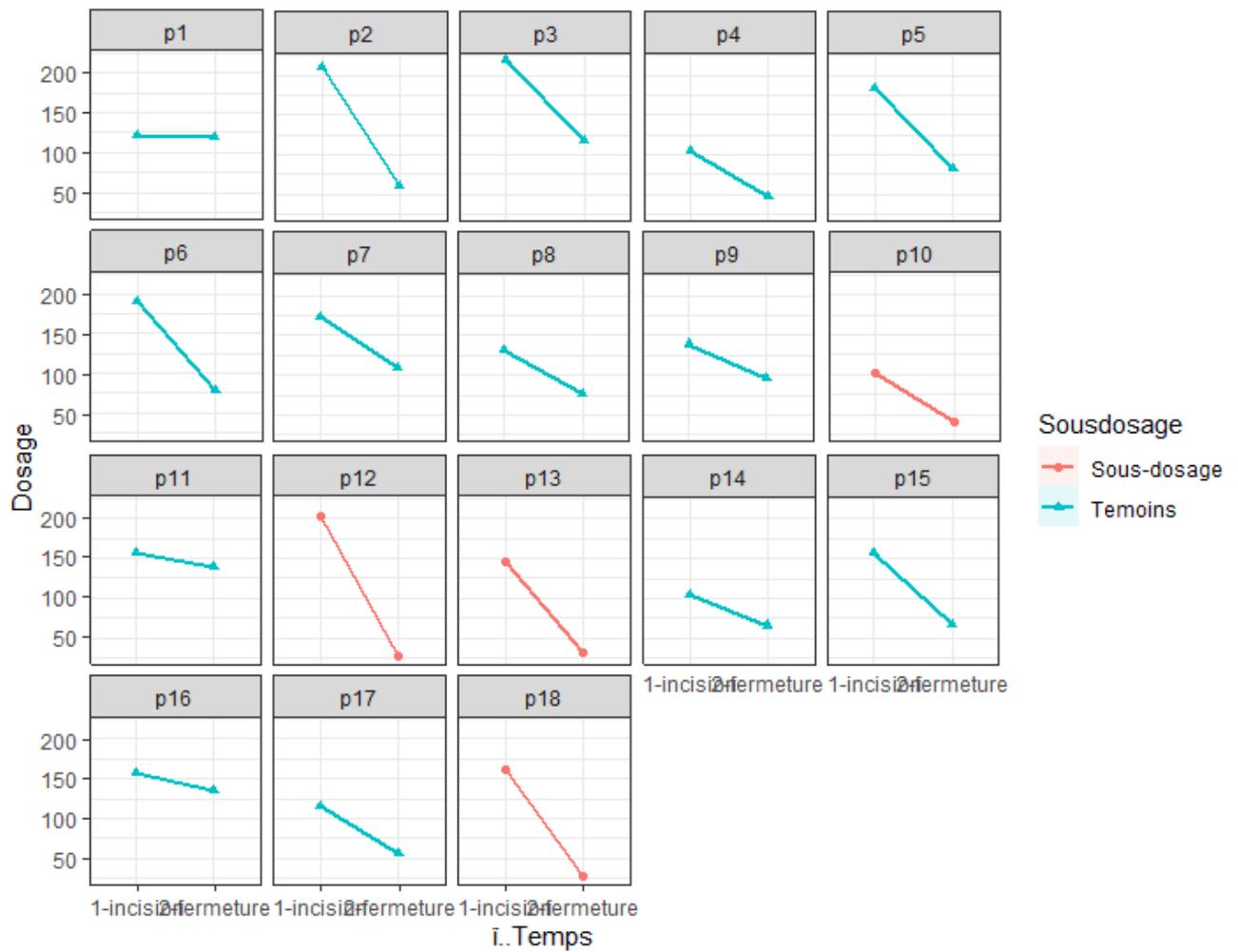
## ANNEXE 2 : TABLEAUX ET FIGURES

Variable	Moyenne (SD)	Médiane (IQR)	Q1, Q3	Min, Max
Age (années)	56,33 (10,43)	59 (11)	52, 63	21, 70
Taille (m)	1,71 (0,08)	1,72 (0,07)	1,68, 1,75	1,53, 1,92
Poids (kg)	86,76 (24,10)	79 (25)	72, 97	53, 140
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,29 (6,67)	27 (7)	26, 33	19, 45
TP (%)	60,52 (24,72)	58 (36)	43, 79	17, 98
Bilirubine (mg/L)	55,43 (80,42)	19 (36)	14, 50	4, 319
Albumine (g/L)	36,24 (7,13)	36 (11)	31, 42	18, 49
INR	1,59 (0,60)	1,46 (0,67)	1,17, 1,84	1,01, 3,21
Child score	7,57 (2,80)	6 (5)	5, 10	5, 13
MELD	15,81 (9,50)	14 (11)	9, 20	7, 39
Créatininémie pré-opératoire (μmol/L)	126,76 (143,06)	77 (31)	68, 99	48, 692
Ascite per-opératoire (mL)	1352,38 (2454,10)	0 (600)	0, 600	0, 7000
Saignement (mL)	1598,81 (1438,72)	1500 (1600)	400, 2000	0, 5200
Diurèse per-opératoire (mL)	474,14 (355,35)	400 (270)	315, 585	0, 1425
Noradrénaline maximale (mg/h)	5,43 (3,44)	5 (5)	2, 7	0,50, 12
Culots globules rouges (unités)	3,52 (4,01)	3 (6)	0, 6	0, 14
Plasma Frais Congelé (unités)	2,62 (3,73)	0 (4)	0, 4	0, 14
Culot plaquettaires (unités)	1,05 (1,32)	1 (2)	0, 2	0, 5
Auto-transfusion (mL)	232,48 (488,48)	0 (333)	0, 333	0, 1715
Cristalloïdes (mL)	3662,50 (2218,75)	3000 (2625)	2375, 5000	500, 9000
Colloïdes (mL)	805 (887,03)	500 (1625)	0, 1625	0, 2500
Durée Clampage (h)	1,26 (0,52)	1,12 (0,42)	0,95, 1,37	0,77, 2,85
Durée chirurgie (h)	6,52 (2,02)	6,13 (2,52)	4,83, 7,35	3,50, 12
Index cardiaque incision (L/min/m <sup>2</sup> )	3,75 (1,20)	3,70 (1,74)	2,76, 4,5	1,90, 6,3
Index cardiaque maximal (L/min/m <sup>2</sup> )	4,89 (1,39)	4,50 (1,58)	4,02, 5,6	2,90, 8,4
Index cardiaque minimal (L/min/m <sup>2</sup> )	3,52 (1,93)	3 (1,85)	2,35, 4,2	1,30, 8,8

**Tableau A-1 : Caractéristiques de la population et leur distribution,**

Variable	Total (n=21)	1 réinjection (n=15)	2 réinjections (n=6)
Dose initiale (g)			
2	17 (80.95%)	11 (64.71%)	6 (35.29%)
4	4 (19.05%)	4 (100%)	0 (0%)
Posologie réinjections (g)			
1	18 (85.71%)	13 (72.22%)	5 (27.78%)
2	3 (14.29%)	2 (66.67%)	1 (33.33%)
Délai premier dosage (h)	21	15	6
Moyenne (SD)	0.85 (0.40)	0.89 (0.43)	0.74 (0.30)
Médiane (IQR)	0.75 (0.58)	0.92 (0.58)	0.58 (0.44)
Q1, Q3	0.58, 1.17	0.58, 1.17	0.52, 0.96
Min, Max	[0.08, 1.75]	[0.08, 1.75]	[0.50, 1.17]
Délai second dosage (h)	18	13	5
Moyenne (SD)	2.31 (1.38)	2.59 (1.02)	1.57 (2.00)
Médiane (IQR)	2.29 (1.96)	2.67 (1.33)	0.83 (0.67)
Q1, Q3	1.17, 3.12	1.92, 3.25	0.50, 1.17
Min, Max	[0.25, 5.08]	[1.00, 4.25]	[0.25, 5.08]
Dosage n°1	21	15	6
Moyenne (SD)	153.59 (34.87)	148.55 (33.20)	166.17 (38.89)
Médiane (IQR)	156.40 (42.10)	153.80 (43.10)	162.00 (56.97)
Q1, Q3	130.30, 172.40	123.50, 166.60	137.15, 194.12
Min, Max	[102.00, 218.60]	[102.00, 211.00]	[120.70, 218.60]
Dosage n°2	18	13	5
Moyenne (SD)	76.53 (36.01)	69.12 (31.25)	95.80 (44.06)
Médiane (IQR)	71.40 (56.15)	65.90 (35.60)	117.10 (42.10)
Q1, Q3	49.65, 105.80	47.50, 83.10	76.40, 118.50
Min, Max	[26.70, 138.80]	[26.70, 135.20]	[28.20, 138.80]
Sous-Dosage Dosage prélèvement n°2	18	13	5
Moyenne (SD)	0.22 (0.43)	0.23 (0.44)	0.20 (0.45)
Médiane (IQR)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Q1, Q3	0.00, 0.00	0.00, 0.00	0.00, 0.00
Min, Max	[0.00, 1.00]	[0.00, 1.00]	[0.00, 1.00]

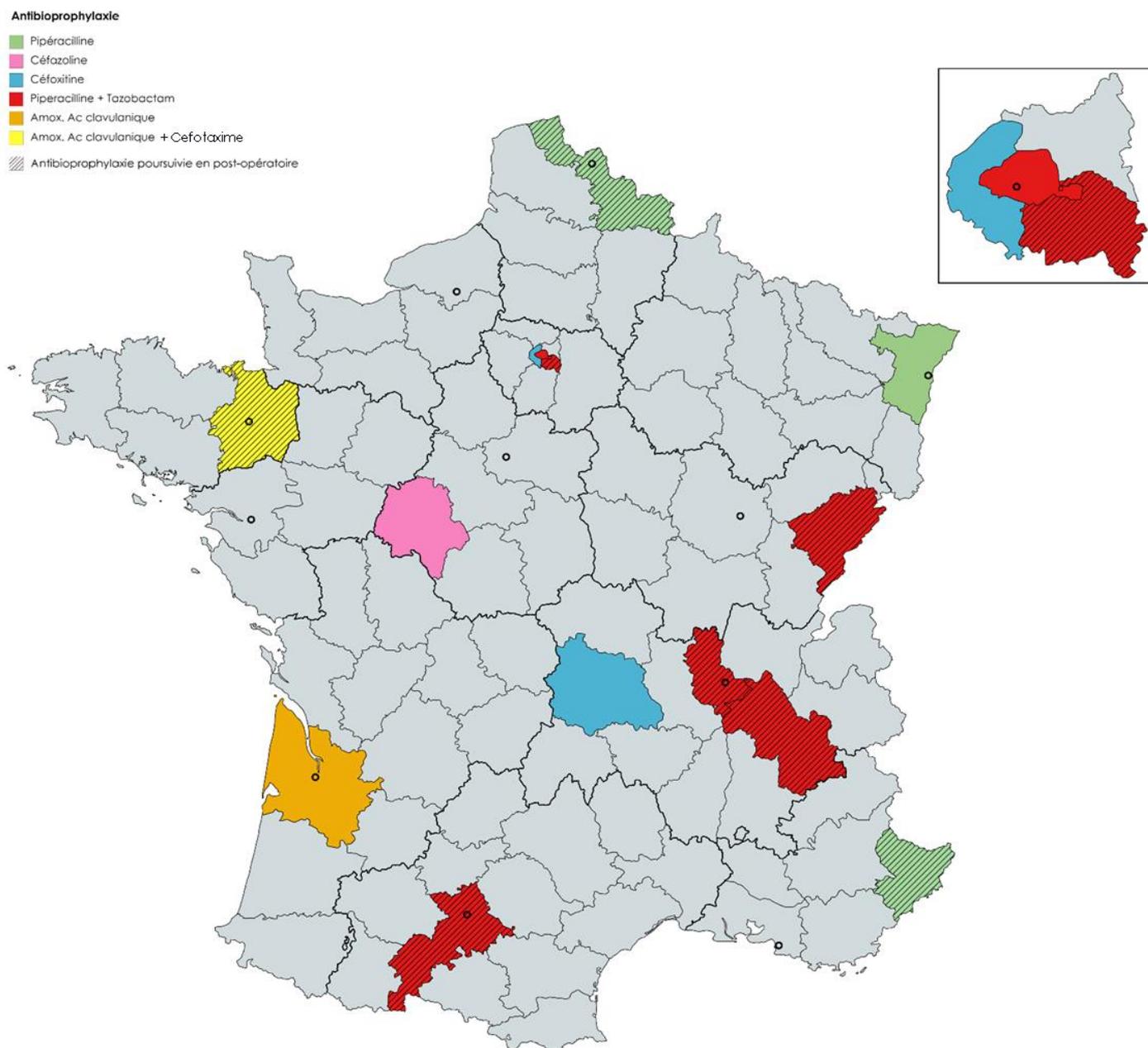
**Tableau A-2 : Modalités d'administration et de dosage de la céfazoline et résultats des prélèvements.**



**Figure A-1 : Evolution de la concentration de la céfazoline entre les deux prélèvements (incision et fermeture chirurgicale) pour les 18 patients ayant les deux prélèvements disponibles.**

## ANNEXE 3 : CARTE DES ANTIOPHYPHAXIE EN FRANCE

Figure A-2 : Molécules utilisées en France pour l'antibioprophylaxie des transplantations hépatiques et durée d'administration.



## **Isaure BRETEAU**

55 pages – 8 tableaux – 4 figures

### **Résumé :**

La transplantation hépatique est la thérapeutique de référence pour le traitement des hépatopathies sévères. Il n'existe pas de recommandation concernant l'antibioprophylaxie à utiliser dans le cadre de cette chirurgie. Au CHRU de Tours, la céfazoline est utilisée pour cette antibioprophylaxie. Nous avons cherché à savoir si le protocole utilisé pour l'antibioprophylaxie par céfazoline permettait d'atteindre les objectifs thérapeutiques chez tous les patients traités.

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique réalisée chez tous les patients opérés pour transplantation hépatique au CHRU de Tours. Un dosage de la concentration plasmatique de céfazoline sanguine était ensuite réalisé au moment de l'incision chirurgicale ainsi qu'un deuxième en fin de chirurgie.

Cette étude a inclus 21 patients entre le 1 avril et 28 juillet 2020. Au moment de l'incision chirurgicale, aucun sous-dosage n'a été retrouvé chez les 21 patients évalués. Concernant les 18 patients pour lesquels le dosage en fin d'intervention était disponible, 4 (19%) présentaient un sous-dosage en céfazoline. Parmi les paramètres étudiés, le remplissage vasculaire massif par cristalloïdes semblait être un facteur de risque de sous-dosage.

En conclusion, le protocole d'administration de la céfazoline utilisé en pratique courante pour l'antibioprophylaxie per-opératoire des transplantations hépatiques au CHRU de Tours semble présenter un risque de sous-dosage chez les patients recevant une grande quantité de cristalloïdes. Il existe donc un intérêt à continuer à explorer de manière plus approfondie la pharmacologie de la céfazoline dans le cadre de cette chirurgie.

### **Mots clés :**

Céfazoline – Antibioprophylaxie – Transplantation hépatique

### **Jury :**

Président du Jury : Professeur Marc LAFFON

Directeur de thèse : Docteur Anne-Charlotte TELLIER

Membres du Jury : Professeur Francis REMERAND

Docteur Louise BARBIER

Docteur François DARROUZAIN

Date de soutenance : 28 octobre 2020