



HAL
open science

Pharmacocinétique de population dans l'évaluation et l'optimisation des schémas posologiques en médecine péri-opératoire

Julien Lanoiselée

► **To cite this version:**

Julien Lanoiselée. Pharmacocinétique de population dans l'évaluation et l'optimisation des schémas posologiques en médecine péri-opératoire. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2021. Français. NNT : 2021LYSES042 . tel-04207172

HAL Id: tel-04207172

<https://theses.hal.science/tel-04207172v1>

Submitted on 14 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE Jean Monnet - SAINT-ETIENNE



École Doctorale n° 488
(École Doctorale Sciences-Ingénierie-Santé de Lyon)

NNT 2021LYSES042

THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE SAINT ETIENNE

**PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION DANS
L'EVALUATION ET L'OPTIMISATION DES SCHEMAS
POSOLOGIQUES EN MEDECINE PERI-OPERATOIRE**

Présentée et soutenue publiquement le 30 novembre 2021
Pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE SAINT ETIENNE
PAR :

LANOISELEE JULIEN
NE LE 10 AVRIL 1987
A LYON

Devant le jury composé de :

Pr Claire Dahyot-Fizelier	Université de Poitiers	Rapporteuse
Pr Sylvain Goutelle	Université Lyon I	Rapporteur
Dr Frédérique Servin	Université Paris VII	Examinatrice
Pr Serge Molliex	Université de Saint-Etienne	Examinateur
Pr Xavier Delavenne	Université de Saint-Etienne	Directeur
Dr Edouard Ollier	Université de Saint-Etienne	Invité

Sommaire

Introduction.....	5
1. Généralités.....	10
1.1. Propriétés pharmacologiques des médicaments étudiés.....	10
1.1.1. Acide tranexamique	10
1.1.2. Céfuroxime	10
1.1.3. Céfazoline	11
1.2. Pharmacocinétique de population.....	12
1.2.1. Principes généraux de modélisation	12
1.2.2. Approche compartimentale	12
1.2.3. Approche de population	13
1.2.4. Variabilité inter individuelle	14
1.2.5. Variabilité résiduelle	15
1.2.6. Méthodes d'estimation	15
1.2.7. Analyse des covariables	16
1.2.8. Sélection et validation du modèle	19
1.2.9. Simulations pharmacocinétiques	22
2. Pharmacocinétique de population dans l'évaluation de la relation entre l'exposition à l'acide tranexamique et les pertes sanguines dans la prothèse totale de hanche.....	23
2.1. Introduction	23
2.2. Article	25
2.3. Conclusion	36

3. Apport de la pharmacocinétique de population dans l'optimisation de l'administration de la céfuroxime en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle.....	37
3.1. Introduction	37
3.2. Article	39
3.3. Conclusion	51
4. Intérêt de la pharmacocinétique de population dans l'évaluation de l'exposition à la céfazoline chez l'obèse dans la chirurgie de prothèse totale de hanche.....	52
4.1. Introduction	52
4.2. Article	54
4.3. Conclusion	66
5. Discussion générale.....	67
Références	72
Liste des travaux.....	85

Liste des abréviations

NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PK	Pharmacocinétique
ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
MNLEM	Modèles Non Linéaires à Effets Mixtes
ATX	Acide Tranexamique
PTH	Prothèse Totale de Hanche
IMC	Index de Masse Corporelle
ISO	Infections de Site Opératoire
C _{max}	Concentration Maximale
PLP	Protéines de Liaison aux Penicillines
K _a	Constante d'Absorption
V _d	Volume de distribution du compartiment central
CL	Clairance
t _{1/2}	Demi-vie d'élimination
C _c	Concentration du compartiment central
C _p	Concentration du compartiment périphérique
V _p	Volume de distribution du compartiment périphérique
Q	Clairance inter-compartimentale
K _e	Constante d'élimination
SAEM	Stochastic Approximation Expectation Maximisation
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
VPC	Visual Predictive Check
NPDE	Normalized Prediction Distribution Errors
PD	Pharmacodynamie
CEC	Circulation Extracorporelle
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
C&G	Cockcroft et Gault
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CHU	Centre Hospitalier Universitaire

Introduction

Les médicaments utilisés par l'anesthésiste en médecine péri-opératoire ont pour but d'améliorer la sécurité globale des patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale, et de diminuer l'incidence des complications péri-opératoires (Grocott 2012). Les recommandations cliniques concernant le bon usage de ces médicaments, et leur schéma d'administration, sont émises après avoir analysé les différentes étapes du développement des médicaments (NICE 2015). Ces étapes comportent une phase préclinique permettant d'évaluer la molécule sur des cellules en culture et chez l'animal, puis une phase clinique visant à évaluer le médicament chez l'homme (Purandare 2021). La phase clinique comprend les études de phase I qui servent à évaluer la toxicité du médicament et à identifier la dose maximale tolérée chez de faibles effectifs de volontaires sains, ainsi qu'à étudier les différentes phases pharmacocinétiques (PK) du médicament pour obtenir une information sur l'évolution de ses concentrations dans l'organisme en fonction du temps (absorption, distribution, métabolisme, élimination : ADME). Ensuite, pour identifier le schéma posologique optimal, les études de phase II visent à déterminer la dose optimale à administrer chez de faibles effectifs de patients volontaires malades. Cette dose est ensuite utilisée dans les études de phase III afin d'évaluer l'efficacité du médicament dans d'importantes populations de patients malades avant d'aboutir à l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cadre de la médecine péri-opératoire, l'évaluation des médicaments utilisés repose sur une méthodologie de recherche clinique stricte, basée sur les essais contrôlés randomisés (Schulz 2010). Ces études permettent de prouver l'efficacité d'un médicament, administré selon le schéma posologique testé, dans la moyenne d'une population sélectionnée.

L'analyse des informations issues de ces études permet *in fine* de parvenir à l'élaboration des recommandations de bonne pratique clinique pour le médicament concerné, et à la proposition d'un schéma posologique (NICE 2015). Néanmoins, il peut exister un manque d'information dans le processus de développement de ces médicaments, à l'origine de recommandations incomplètes concernant leur schéma posologique. Les études de phase II sont parfois absentes, et les doses utilisées dans les essais randomisés, puis recommandées lors de la mise sur le marché, découlent des doses évaluées lors des études de phase I sur volontaires sains, sans connaître la dose optimale efficace chez le sujet malade. Une réévaluation posologique peut alors être envisagée pour discuter une optimisation du schéma d'administration afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité du traitement. Les études post-AMM de phase IV ont pour but de récolter des informations concernant les effets indésirables, mais il existe un manque de données au sujet des modalités d'administration. Existe-t-il un impact des sources de variabilité spécifiques à la médecine péri-opératoire sur les concentrations et l'effet des médicaments utilisés ? D'autre part, les essais randomisés pratiqués lors des études de phase III sont réalisés dans des populations sélectionnées, excluant fréquemment les patients possédant des

caractéristiques spéciales (sujets âgés, obèses, insuffisants rénaux). Les résultats obtenus permettent de démontrer l'effet d'un médicament en moyenne, sans prise en compte de la variabilité interindividuelle. Enfin, de nombreux facteurs spécifiques à l'anesthésie et à la médecine péri-opératoire peuvent aussi contribuer à la variabilité de réponse des patients aux médicaments utilisés, comme le type de chirurgie, la durée d'intervention, la présence d'une éventuelle circulation extracorporelle, etc. (Galley 2005, figure 1). Au total, lors de l'utilisation en pratique quotidienne, la présence de ces différentes sources de variabilité, non prises en compte dans l'élaboration des recommandations cliniques concernant le schéma d'administration des médicaments, peut conduire à l'apparition d'une importante variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique, avec un risque de majoration des effets du médicament et de toxicité en cas de surdosage, et d'absence d'efficacité en cas de sous-dosage. Il existe un donc manque de connaissance quant à l'applicabilité de ces recommandations dans certaines populations.

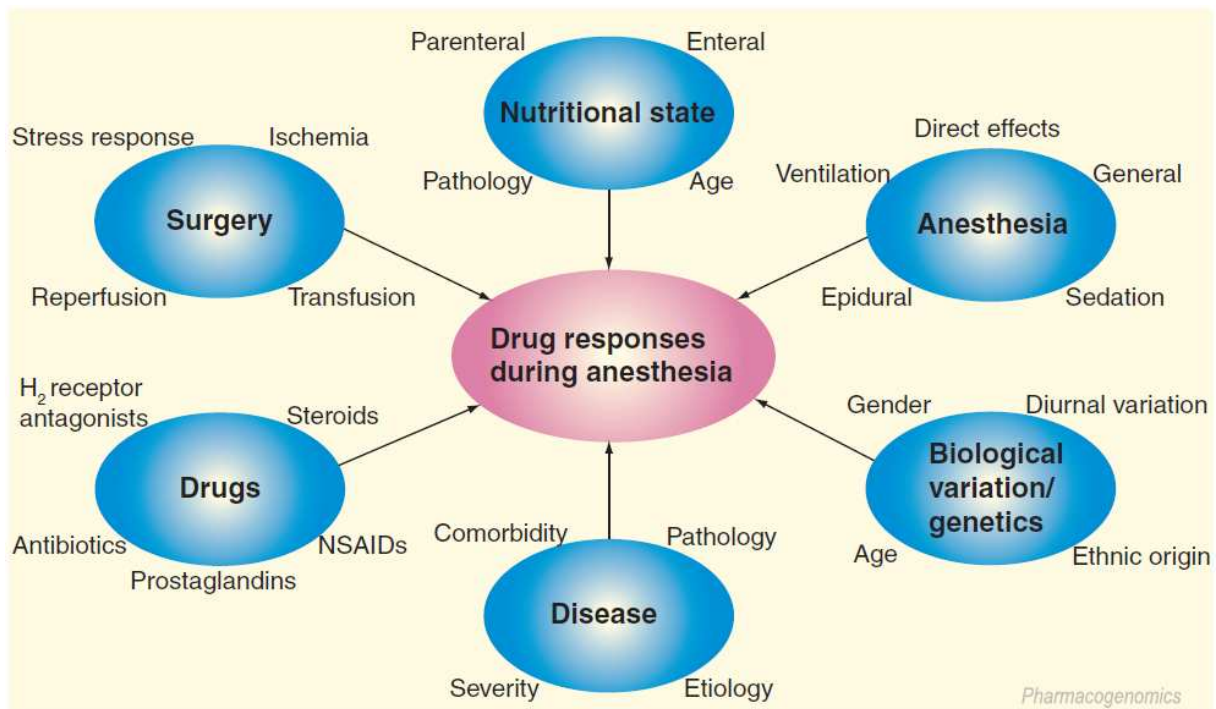


Figure 1. D'après Galley 2005. Sources de variabilité de réponse aux médicaments rencontrées en anesthésie et médecine péri-opératoire

La pharmacocinétique de population est un outil d'évaluation des médicaments permettant de répondre à ce manque en apportant une information supplémentaire concernant l'optimisation des schémas posologiques dans les populations spéciales (Simon 2005). Cette approche consiste à identifier et quantifier les différentes sources de variabilité des traitements pour proposer une administration

individualisée en fonction des caractéristiques des patients. Elle repose sur une méthode pharmacostatistique qui permet d'estimer la variabilité pharmacocinétique et éventuellement pharmacodynamique des médicaments, pour prédire l'évolution dans le temps des concentrations et de l'effet, et optimiser l'administration afin d'améliorer l'efficacité et limiter les effets indésirables (Gambus 2015). Les modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM) permettent de distinguer la variabilité inter et intra-individuelle, et d'expliquer une partie de la variabilité inter individuelle grâce à l'ajout de covariables dans le modèle (Sheiner 1991). Si une covariable est retenue dans le modèle comme un facteur expliquant la variabilité du médicament, il sera possible d'adapter l'administration de ce traitement a priori, en fonction de cette caractéristique (par exemple, la fonction rénale). Néanmoins, la nécessité d'adapter l'administration à cette caractéristique doit être discutée en fonction de l'objectif de concentration et d'effet attendu. En effet, une adaptation posologique doit permettre d'optimiser l'exposition et l'effet du traitement. Or certains médicaments possèdent un intervalle thérapeutique très large, et une adaptation posologique n'est pas systématiquement nécessaire pour améliorer le maintien des concentrations dans l'intervalle thérapeutique. De plus, la relation entre les concentrations et l'effet d'un médicament n'est pas toujours démontrée, et l'optimisation des concentrations par adaptation posologique n'est pas systématiquement corrélée à une optimisation de la balance bénéfices-risques.

D'autre part, si la pharmacocinétique de population peut sembler être un atout important pour la médecine individualisée de demain, cette approche présente des limites. La proposition d'un modèle prédictif des concentrations dans le temps laisse plusieurs questions en suspens. En effet, si un modèle a pour but de représenter au plus proche la réalité d'un processus biologique, cela n'en reste pas moins une modélisation théorique. Le modèle proposé est-il précis ? Les covariables choisies sont-elles pertinentes ? L'identification des sources de variabilité influence-t-elle la thérapeutique ? Si oui, comment doit-elle être prise en compte ? Dans ce travail, nous allons étudier les avantages et les limites de la pharmacocinétique de population dans l'évaluation et l'optimisation des schémas posologiques en médecine péri-opératoire, à travers trois exemples issus de deux classes de médicaments.

Premièrement, nous allons étudier la pharmacocinétique de population dans l'évaluation de l'acide tranexamique (ATX) en chirurgie de prothèse totale de hanche (PTH). Il s'agit d'un médicament hémostatique visant à diminuer les pertes sanguines des interventions chirurgicales hémorragiques, par inhibition de l'hyperfibrinolyse induite par le traumatisme chirurgical. La PTH étant classée comme une chirurgie à risque hémorragique « intermédiaire » (Douketis 2002), l'utilisation d'ATX est recommandée dans le cadre de la stratégie globale d'épargne transfusionnelle (Desai 2018). Mais dans de cette indication, les modalités d'administration pour une efficacité optimale ne sont pas connues. La fibrinolyse péri-opératoire débute dès le début de la chirurgie, et est maintenue jusqu'à la dix-huitième heure postopératoire (Eriksson 1991). Mais il n'existe pas relation démontrée entre la durée

d'administration, les concentrations plasmatiques et l'effet sur les pertes sanguines. Les données actuellement disponibles proposent de débiter l'administration d'ATX en préopératoire avant l'incision chirurgicale (Imai 2012), sous la forme d'un seul bolus intraveineux sans réinjection (Zufferey 2017). Néanmoins, la dose optimale de ce bolus n'est pas connue. Il n'existe pas d'étude de phase II en orthopédie ayant permis de déterminer la dose minimale efficace à administrer pour une réduction optimale des pertes sanguines. En l'absence d'une telle information, les doses d'ATX évaluées dans les essais cliniques, ayant prouvé l'efficacité de l'ATX versus placebo dans la PTH, découlent de données *in vitro* anciennes suggérant qu'une concentration plasmatique d'ATX supérieure à 5-10 mg/L est nécessaire pour obtenir un effet anti-fibrinolytique (Andersson 1968). Les études pharmacocinétiques de phase I sur volontaires sains ont montré qu'une telle concentration pouvait être atteinte avec une dose adaptée au poids du patient de 10 mg/kg, ou une dose fixe de 1 g (Pilbrant 1981). Mais la variabilité d'exposition induite par une telle stratégie dans des populations de vraie vie n'a jamais été évaluée. Aujourd'hui, ces doses sont utilisées en pratique clinique quotidienne sans démonstration d'une relation entre les doses, les concentrations plasmatiques d'ATX et la réduction des pertes sanguines en péri-opératoire de PTH. Nous allons utiliser la pharmacocinétique de population pour identifier les facteurs de variabilité de l'ATX dans la PTH et évaluer l'intérêt d'une optimisation du schéma d'administration dans cette indication.

Ensuite, nous allons étudier l'intérêt de la pharmacocinétique de population dans l'évaluation de deux stratégies d'antibioprophylaxie péri-opératoire, avec la céfuroxime en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle, et la céfazoline dans la chirurgie de prothèse totale de hanche. De manière générale, les recommandations concernant le dosage des antibiotiques dans l'antibioprophylaxie chirurgicale proposent une adaptation posologique au poids des patients. Les recommandations françaises indiquent de doubler la dose initiale d'antibiotique en cas d'IMC supérieur à 35 kg/m² avec un poids total supérieur à 100 kg (Martin 2017). Les recommandations américaines proposent quant à elles d'augmenter la dose initiale en cas de poids supérieur à 120 kg, mais pour la céfazoline seulement (Bratzler 2013). Certaines recommandations émanant d'autres pays n'ont cependant pas évalué cette question (Anderson 2014). Quant à la fréquence de réinjection d'antibiotique recommandée pour couvrir la durée péri-opératoire, elle correspond souvent à deux fois la demi-vie d'élimination du médicament. Mais il n'existe pas de relation entre la fréquence des réinjections, l'exposition au médicament et l'effet sur les infections de site opératoire (ISO). Aucune de ces recommandations n'a émis de proposition claire concernant la durée totale d'administration. En chirurgie cardiaque par exemple, les durées d'administration proposées varient de la période peropératoire seule à 80 h postopératoires. Enfin, la question de l'adaptation du schéma d'administration chez certaines populations spéciales (patients insuffisants rénaux, par exemple) ou possédant des caractéristiques chirurgicales spécifiques (comme la présence d'une circulation extracorporelle) reste souvent non évaluée. D'un point de vue pharmacocinétique, l'adaptation de dose

au poids corporel chez les patients obèses pour obtenir des concentrations thérapeutiques peut se justifier en fonction du caractère lipophile de l'antibiotique utilisé (Blum 2019). Mais dans la littérature, les résultats des études ayant évalué les concentrations d'antibiotique après administration prophylactique chez l'obèse sont hétérogènes (Forse 1989, Ho 2012). Certains patients semblent présenter des concentrations plasmatiques infra-thérapeutiques en cas d'obésité, alors que d'autres ont une exposition suffisante quel que soit leur poids. Sur le plan thérapeutique, l'augmentation des doses dans l'antibioprophylaxie chirurgicale chez ces patients ne semble pas apporter de bénéfice clinique, mais dans des études de faibles effectifs (Hussain 2019). Au total, on ne sait pas si les doses proposées dans les recommandations permettent d'atteindre les objectifs de concentrations dans les populations de « vraie vie ». La pharmacocinétique de population peut permettre d'évaluer la variabilité d'exposition des antibiotiques dans les populations spéciales, pour étudier l'intérêt d'optimiser les schémas d'administration chez ces sujets où se discute l'applicabilité des recommandations cliniques.

L'objectif de ce travail est donc d'utiliser la pharmacocinétique de population pour évaluer la variabilité d'exposition des médicaments dans des populations de « vraie vie », chez qui le médicament va réellement être administré en pratique clinique quotidienne. Ces populations de « vraie vie » comprennent des caractéristiques spéciales souvent non évaluées dans les études de phase III. On ne sait donc pas si les schémas posologiques issus des recommandations thérapeutiques sont applicables. Nous allons étudier ces patients pour évaluer, grâce à l'approche de population, si les populations spéciales sont différentes en termes d'exposition et de conséquences sur l'approche thérapeutique. A travers les exemples étudiés, nous discuterons les avantages et les limites de cette méthode.

Pour cela, nous allons décomposer ce travail en quatre parties :

La première partie consistera en un rappel de généralités concernant les propriétés pharmacologiques des médicaments étudiés, et les grands principes de modélisation en pharmacocinétique de population.

La seconde partie concernera l'évaluation de la pharmacocinétique de population dans l'estimation de la variabilité PK de l'acide tranexamique en chirurgie de prothèse totale de hanche, et l'évaluation de la relation entre l'exposition à l'ATX et le saignement postopératoire.

La troisième partie s'intéressera à l'apport de la pharmacocinétique de population dans la quantification de la variabilité PK de la céfuroxime en chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle, afin de proposer un protocole d'administration individualisé.

La quatrième partie présentera l'utilisation de la pharmacocinétique de population dans l'évaluation de l'exposition à la céfazoline chez l'obèse dans la chirurgie de prothèse totale de hanche.

1. Généralités

1.1. Propriétés pharmacologiques des médicaments étudiés

1.1.1. Acide tranexamique

L'acide tranexamique est un agent hémostatique utilisé dans les situations de saignement imputables à une hyperfibrinolyse, comme une intervention chirurgicale hémorragique (Mannucci 1998). L'ATX agit par liaison réversible avec le plasminogène pour empêcher son activation en plasmine (Hoylaerts 1981). Le complexe formé empêche la liaison du plasminogène à la fibrine et permet une inhibition de la fibrinolyse et une diminution du saignement.

Sur le plan pharmacocinétique, les concentrations plasmatiques d'ATX atteignent un pic (C_{max}) quelques minutes après une injection intraveineuse, puis suivent une décroissance selon un modèle bi-exponentiel (Eriksson 1974). Le volume de distribution varie de 9 à 12 L (Eriksson 1974, Pilbrant 1981). La liaison aux protéines plasmatiques est très faible, principalement par la liaison de l'ATX au plasminogène. L'ATX n'est pas métabolisé et il est excrété sous forme inchangée principalement par le rein après filtration glomérulaire, avec une demi-vie d'élimination d'environ 2 heures et une clairance d'élimination rénale comprise entre 6,6 et 8,4 L/h (Eriksson 1974, Pilbrant 1981).

1.1.2. Céfuroxime

La céfuroxime est un antibiotique de la classe des céphalosporines de deuxième génération utilisé dans l'antibioprophylaxie de certaines interventions chirurgicales (Finkelstein 2014). Il agit par inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne consécutive à sa fixation aux protéines de liaison aux pénicillines (PLP). Cela entraîne l'interruption de la biosynthèse de la paroi cellulaire (peptidoglycanes) de la bactérie, ce qui provoque la lyse et la mort de celle-ci.

Au niveau pharmacocinétique, les concentrations de céfuroxime atteignent un pic environ 15 minutes après une injection intraveineuse. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques varie entre 33 et 50 % (Foord 1976). Le volume de distribution moyen varie entre 9,3 et 15,8 L/1,73 m². La céfuroxime n'est pas métabolisée. Elle est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire, avec une demi-vie sérique après une injection intraveineuse d'environ 70 minutes, et une clairance rénale moyenne comprise entre 114 et 170 mL/min/1,73 m².

1.1.3. Céfazoline

La céfazoline est un antibiotique de la classe des céphalosporines de première génération, dont le mécanisme d'action est comparable à celui de la céfuroxime. Elle est utilisée dans l'antibioprophylaxie de certaines interventions chirurgicales (Alijanipour 2014).

Du point de vue pharmacocinétique, le pic de concentration plasmatique est atteint environ 5 minutes après une injection intraveineuse. Le taux de fixation protéique est de 85 à 90 % dans les conditions physiologiques. Elle n'est pas métabolisée. Elle est éliminée sous forme active, essentiellement par l'urine et, très accessoirement, par la bile ; sa demi-vie d'élimination est d'environ 100 minutes (Quintiliani 1978).

1.2. Pharmacocinétique de population

1.2.1. Principes généraux de modélisation

L'objectif de la modélisation pharmacocinétique est de proposer une représentation réaliste du devenir d'un médicament dans l'organisme, afin de prédire l'évolution des concentrations dans le temps si les modalités d'administration ou les caractéristiques des patients varient. Elle permet d'identifier les sources de variabilité pour proposer une administration individualisée. En pratique, la construction d'un modèle pharmacocinétique repose sur la résolution d'un système d'équations mathématiques visant à relier la dose du médicament à sa concentration à un instant t . Cette approche requiert initialement l'analyse du phénomène biologique observé lors de l'administration. A ce titre, des prélèvements biologiques doivent être réalisés. En pharmacocinétique de population, les analyses vont être réalisées dans des populations de patients malades de « vraie vie », chez qui la réalisation d'un nombre trop important de prélèvements est impossible. L'avantage de cette approche est d'évaluer la variabilité d'exposition dans une population à partir d'un faible nombre de prélèvements par patient. L'analyse des données porte sur un ensemble d'individus, afin d'identifier les potentielles sources de variabilité, et de construire un modèle permettant de relier les doses administrées aux concentrations du médicament dans le temps.

1.2.2. Approche compartimentale

La structure du modèle PK repose sur une approche dite compartimentale, faisant appel à la notion de compartiments virtuels ou possédant une réalité anatomique (par exemple le compartiment sanguin) se succédant dans l'organisme pour expliquer les différentes phases PK d'un médicament, et dans lesquels une molécule présente un même comportement (ou cinétique) en tout point. Il s'agit du modèle structurel, qui va associer les concentrations d'un médicament à la dose administrée et aux paramètres PK par des systèmes d'équations différentielles, et ainsi déterminer la concentration du produit à chaque instant t . Le nombre de compartiments et leur enchaînement les uns par rapport aux autres sont choisis de façon à pouvoir s'adapter au mieux aux phénomènes biologiques observés. Les paramètres étudiés sont le reflet des différentes étapes pharmacocinétiques de la molécule, correspondant à l'action de l'organisme sur le médicament (ADME). Ces paramètres comprennent : la constante d'absorption (K_a), le volume de distribution du médicament (V_d), la clairance du médicament (CL) et le temps de demi-vie d'élimination du médicament ($t_{1/2}$).

La figure 2 représente un modèle structurel à deux compartiments avec administration intraveineuse, où 1 est le compartiment central et 2 est le compartiment périphérique, C_c et C_p sont les concentrations dans le compartiment central et périphérique, V_d et V_p sont les volumes de distribution

dans le compartiment central et périphérique, Q est la clairance inter-compartmentale, CL est la clairance d'élimination, k_{12} et k_{21} sont les constantes de transfert entre les différents compartiments et k_e est la constante d'élimination.

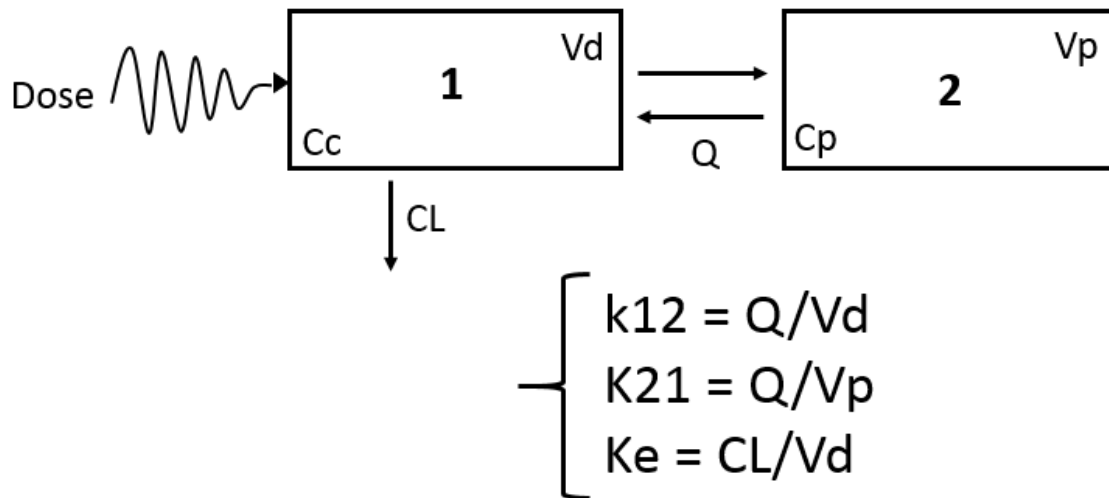


Figure 2. Modèle PK à deux compartiments

Le système d'équations différentielles du modèle structurel est le suivant :

$$\begin{aligned} \frac{dA_1}{dt} &= -k_e \times A_1 - k_{12} \times A_1 + k_{21} \times A_2 \\ \frac{dA_2}{dt} &= k_{12} \times A_1 - k_{21} \times A_2 \end{aligned}$$

Avec A_1 la quantité de médicament dans le compartiment central, A_2 la quantité de médicament dans le compartiment périphérique et t le temps.

La résolution analytique de ces équations différentielles permet de connaître la concentration du médicament dans le compartiment central (qui représente ici le compartiment plasmatique) à chaque instant t . Cette résolution nécessite de connaître les valeurs des différents paramètres PK définis dans le modèle structurel (V_d , V_p , Q et CL). Ces valeurs vont être estimées grâce à la technique d'approche de population.

1.2.3. Approche de population

Il s'agit d'une méthode permettant d'estimer les valeurs et la variabilité des paramètres PK d'un médicament dans un ensemble d'individus. Elle consiste à analyser les données biologiques obtenues

dans une population en tenant compte de la variabilité des caractéristiques entre les individus, pour estimer la distribution statistique des paramètres et étudier leur variabilité en incorporant des covariables dans le modèle (Sheiner 1977). On pourra ainsi quantifier deux types de variabilité PK : inter individuelle et résiduelle.

Cette approche repose sur l'utilisation des modèles pharmaco-statistiques non linéaires à effets mixtes, qui permettent d'estimer les différents paramètres à partir des données observées dans la population étudiée, en quantifiant des valeurs de paramètres moyens ou paramètres de population (effets fixes), identiques pour un groupe d'individus, et des paramètres de variabilité inter individuelle (effets aléatoires), propres à chaque individu.

La suite de la construction du modèle PK va donc s'attacher à décrire les effets aléatoires de ces paramètres en intégrant les variabilités inter individuelle et résiduelle.

1.2.4. Variabilité inter individuelle

Il s'agit de la variabilité η retrouvée entre les prédictions par le modèle à l'échelle de la population et à l'échelle individuelle. En modélisation PK, η est élevée à l'exponentielle car les paramètres PK suivent souvent une distribution lognormale. Pour l'ensemble des paramètres estimés, η suit une distribution normale de moyenne nulle et matrice de variance-covariance Ω^2 elle-même estimée par le modèle. Pour CL et Vd, nous avons utilisé l'écriture suivante :

$$CL_{\text{indiv}} = CL_{\text{pop}} \times e^{\eta}$$

$$Vd_{\text{indiv}} = Vd_{\text{pop}} \times e^{\eta}$$

La matrice de variance-covariance Ω^2 comprend les différentes variances propres à chaque paramètre, plus ou moins associées entre elles par des covariances :

$$\Omega^2 = \begin{bmatrix} \omega_{CL}^2 & \omega_{CL-Vd} \\ \omega_{CL-Vd} & \omega_{Vd}^2 \end{bmatrix}$$

Où ω_{CL}^2 est la variance de la clairance, ω_{Vd}^2 est la variance du volume de distribution, et ω_{CL-Vd} est la covariance entre la clairance et le volume de distribution qui peut être soit estimée, soit fixée à 0 (absence de covariance) pour améliorer la précision du modèle à décrire les données observées.

1.2.5. Variabilité résiduelle

Il s'agit de la variabilité persistante entre les prédictions individuelles du modèle et les valeurs réellement observées. Elle correspond aux résidus entre les concentrations mesurées et les concentrations prédites par le modèle pour chaque individu. Elle est aussi estimée par le modèle. Elle peut être décrite par un modèle d'erreur résiduelle ϵ suivant une loi normale de moyenne nulle et de variance σ^2 avec l'écriture suivante :

$$C_{obs} = C_{préd} + \epsilon$$

Il existe plusieurs types de modèles d'erreur en fonction de la distribution des résidus : modèle additif si les résidus sont homoscédastiques (variance de l'erreur constante), modèle proportionnel ou exponentiel si les résidus sont hétéroscédastiques (variance de l'erreur non constante), ou modèle mixte pouvant associer plusieurs types de modèles d'erreur.

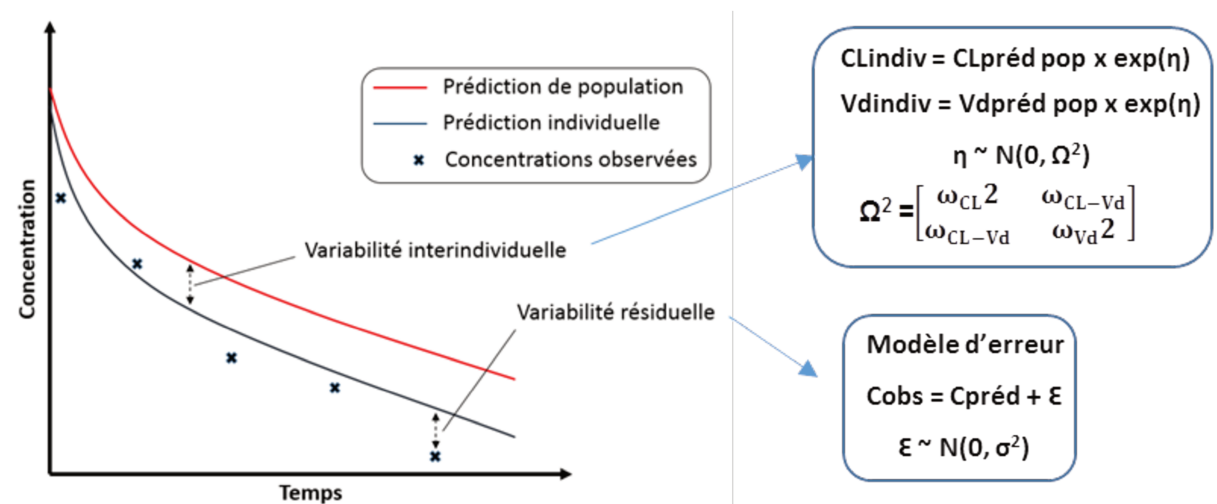


Figure 3. Modélisation par approche de population (Lanoiselée)

1.2.6. Méthodes d'estimation

Il existe plusieurs méthodes d'estimation des paramètres de distribution η , Ω^2 et σ^2 des paramètres PK. Pour les modèles non linéaires à effets mixtes, ces méthodes sont basées sur le maximum de vraisemblance. La fonction de vraisemblance décrit la plausibilité d'une valeur des paramètres d'un modèle, étant donné l'observation d'un certain nombre de réalisations d'une variable aléatoire (ici mesurée dans notre population étudiée). Le maximum de vraisemblance est donc un estimateur utilisé pour rechercher les valeurs des paramètres maximisant la fonction de vraisemblance, afin que les

probabilités des réalisations observées soient maximales. Les prédictions du modèle sont optimisées pour se rapprocher au maximum de la réalité des données observées. Cela correspond à maximiser la précision du modèle pour prédire les données observées.

Pour cela, la modélisation va chercher à minimiser la fonction-objectif, qui correspond à la qualité d'estimation du maximum de vraisemblance. On utilise des algorithmes statistiques d'estimation, qui diffèrent en fonction de la méthodologie utilisée. Dans ce travail, nous utiliserons la méthode SAEM (Stochastic Approximation Expectation Maximisation) basée sur le ré-échantillonnage, qui associe une étape de simulation suivie d'une étape d'approximation stochastique (Delyon 1999). En pratique, l'algorithme réalise des approximations itératives afin d'estimer la valeur la plus probable des paramètres PK, avec une étape Expectation consistant en un échantillonnage de paramètres individuels, étant donné les paramètres de population, et une évaluation de la vraisemblance exacte pour chaque échantillon ; puis une étape Maximisation permettant le calcul d'une moyenne pondérée sur tous les échantillons et un ajustement des paramètres de population et de la distribution à échantillonner. Cet algorithme est implémenté dans le logiciel MONOLIX que nous utiliserons au cours de ce travail (Kuhn 2005).

1.2.7. Analyse des covariables

La suite de la construction du modèle va reposer sur l'intégration de covariables, afin d'identifier les potentielles sources de variabilité inter individuelle. La variabilité des paramètres PK due aux effets aléatoires peut en effet être directement reliée à des caractéristiques individuelles, et ainsi expliquer une partie de la variabilité inter individuelle. Néanmoins, l'inclusion et la sélection des covariables dans le modèle est une véritable discipline à part entière, car cela va déterminer les qualités prédictives du modèle, et son intérêt sur le plan thérapeutique. En effet, les covariables potentielles à inclure sont souvent nombreuses, et une insuffisance méthodologique dans la construction du modèle des covariables peut mener à des biais sur le plan statistique ou de la pertinence clinique.

Pour retenir une covariable dans un modèle, la relation entre le paramètre PK et la covariable doit être prouvée sur le plan statistique. Aussi, la covariable doit d'abord être sélectionnée pour tester sa relation avec le paramètre étudié. S'il peut être tentant de prendre en compte de nombreuses covariables pour expliquer la variabilité d'un médicament, il faut savoir que chaque test est réalisé au prix d'une hypothèse et donc d'un risque statistique (Simon 2005), ainsi que d'une augmentation du temps d'analyse par le logiciel de modélisation. Par conséquent, la règle de parcimonie s'impose. Plusieurs auteurs ont étudié la méthodologie de construction du modèle des covariables.

Mould et al. ont proposé une approche en plusieurs étapes (Mould 2013). La première étape vise à sélectionner les covariables potentielles en fonction des propriétés connues du médicament étudié. La deuxième étape propose une évaluation préliminaire des covariables, afin de limiter le nombre de tests à réaliser. Cette première sélection repose sur l'évaluation graphique de la relation entre la covariable étudiée et le paramètre PK dont on veut expliquer la variabilité. En cas de tendance visuelle pour une corrélation entre la covariable et le paramètre, la covariable en question pourra être retenue pour l'étape suivante (Figure 4).

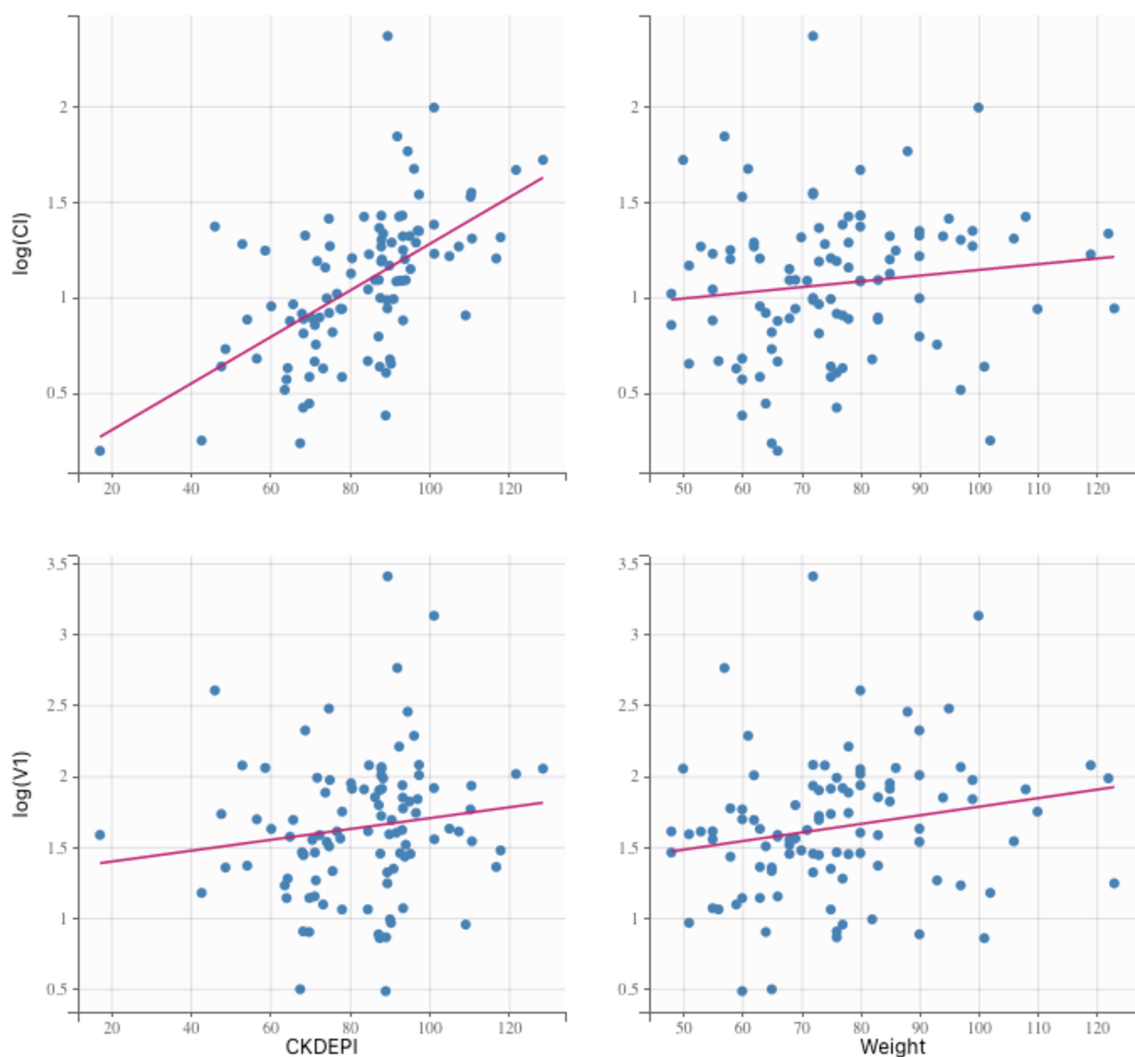


Figure 4. Exemple de graphiques d'évaluation des covariables. Ces graphiques évaluent l'effet de la fonction rénale (selon la formule CKDEPI) et du poids sur la clairance d'élimination et le volume de distribution du compartiment principal. Les points bleus représentent les paramètres individuels. La

droite rouge représente la ligne de régression. Il existe un haut degré de colinéarité entre le débit de filtration glomérulaire selon CKDEPI et la clairance d'élimination. (Lanoiselée, Sci Rep 2021)

Enfin, les covariables retenues vont être testées séparément pour aboutir à la construction du modèle final avec les covariables. Les covariables sont sélectionnées en fonction de leur pertinence sur le plan statistique et clinique. Habituellement, la sélection statistique se fait sur la base d'une réduction significative de la fonction-objectif pour des modèles emboîtés (cf. 1.2.8.). Puis la covariable est retirée du modèle pour permettre de tester les covariables suivantes. Cette procédure (appelée stepwise approach) est ainsi répétée jusqu'à ce que toutes les covariables aient pu être testées.

Dans ce travail, les covariables seront intégrées dans l'équation du modèle de la manière suivante (exemple du Vd) :

$$Vd_{\text{indiv}} = Vd_{\text{pop}} \times e^{\eta} \times e^{\beta_{\text{poids}}}$$

La covariable poids a été intégrée dans l'équation et son coefficient explicatif de variabilité β_{poids} sur le paramètre Vd sera lui-même estimé par le modèle.

Les covariables peuvent être catégorielles (comme le sexe) ou continues (comme le poids). Lors de l'évaluation initiale, la relation existant entre la variabilité inter individuelle d'un paramètre et une covariable continue peut prendre 2 formes : linéaire ou incurvée. Dans le cas d'une relation linéaire, la covariable à tester pour améliorer le modèle peut alors être intégrée comme dans l'exemple suivant :

$$Vd_{\text{indiv}} = Vd_{\text{pop}} \times e^{\eta} \times e^{\beta_{\text{poids}} \times \text{poids}}$$

Toutefois, en cas de relation incurvée, les covariables peuvent être intégrées sous la forme d'une fonction allométrique, c'est-à-dire à l'échelle logarithmique ou élevée à une certaine puissance dont la valeur peut être estimée en fonction de la relation entre le paramètre et la covariable (Figure 5). Dans l'exemple suivant, la covariable poids est log transformée, puis élevée à la puissance 0,75 (avec valeurs centrées sur la médiane de la population afin de permettre une estimation du paramètre pour la valeur typique de la covariable dans la population étudiée) :

$$Vd_{\text{indiv}} = Vd_{\text{pop}} \times e^{\eta} \times (\text{poids}/70)^{\beta_{\text{poids}}}$$

$$Vd_{\text{indiv}} = Vd_{\text{pop}} \times e^{\eta} \times e^{(\beta_{\text{poids}} \times (\text{poids} / 70)^{0,75})}$$

Les covariables sont alors dites transformées pour améliorer le modèle. Parmi tous les types de covariables testés, on retiendra dans le modèle final celui qui permettra le mieux au modèle de prédire les données observées selon les critères de sélection et de validation du modèle.

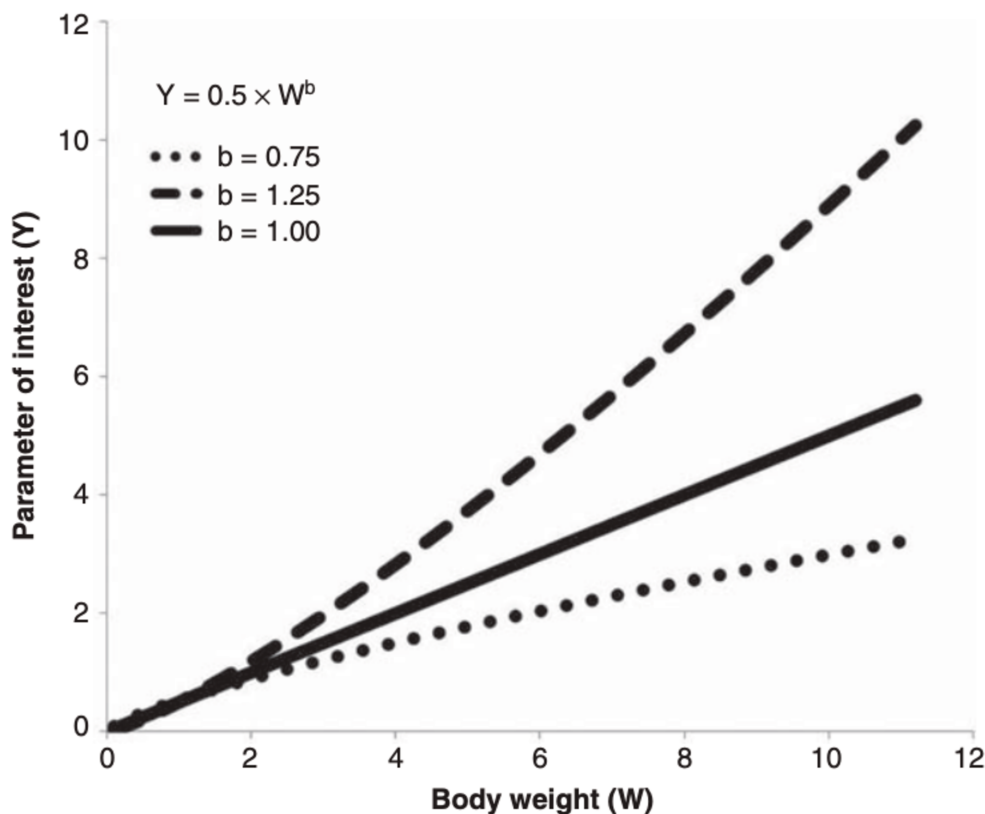


Figure 5. D’après Huang 2014. Fonction allométrique. Graphique de la relation entre la covariable poids W et le paramètre étudié Y. En fonction de l’aspect de la pente de colinéarité, le composant de fonction allométrique b peut-être égal à 1 (relation proportionnelle), 1,25 (relation incurvée où Y augmente plus que le poids et c’est une allométrie positive) ou 0,75 (relation incurvée où Y augmente plus lentement que le poids et c’est une allométrie négative).

1.2.8. Sélection et validation du modèle

Pour apprécier l’adéquation du modèle à prédire les données observées, plusieurs outils sont disponibles : la fonction-objectif, les graphiques diagnostiques et le visual predictive check (VPC).

La fonction-objectif est un critère évaluant l’adéquation du modèle à décrire les observations :

$$\text{Fonction-objectif} = -2 \text{ Log vraisemblance}$$

L’algorithme du modèle va estimer de façon itérative les valeurs des paramètres qui minimisent la fonction-objectif afin de décrire les données de la manière la plus vraisemblable. Le modèle choisi sera donc celui avec la fonction-objectif la plus basse avec le nombre de paramètres le plus faible (règle de parcimonie). L’amélioration de fonction-objectif est jugée significative après ajout d’un

nouveau paramètre dans le modèle (comme une covariable) si le test du rapport de vraisemblance (test du khi2) entre les fonctions-objectifs des deux modèles comparés est significatif (pour des modèles emboîtés, c'est-à-dire que l'un des modèles est un sous-ensemble de l'autre modèle).

Les graphiques diagnostiques sont des courbes qui permettent, pour les prédictions individuelles et de population, d'évaluer l'adéquation des valeurs observées avec les valeurs prédites par le modèle. Il en existe plusieurs sortes (Brendel 2009, figure 6). Les observations versus prédictions sont un graphique qui permet d'apprécier la répartition des valeurs observées par rapport aux valeurs prédites par le modèle autour de la droite d'identité (qui correspond à la droite où $y = x$). Pour une bonne performance du modèle, les points doivent être au plus proche de cette droite. Concernant le graphique des résidus versus temps, la répartition des résidus doit être équitable dans le temps. Toute tendance signe un défaut d'explication par le modèle, qui manque donc de précision. Sur le graphique des résidus versus prédictions, les résidus doivent également être répartis équitablement par rapport aux valeurs prédites. Toute tendance marque un manque de précision du modèle.

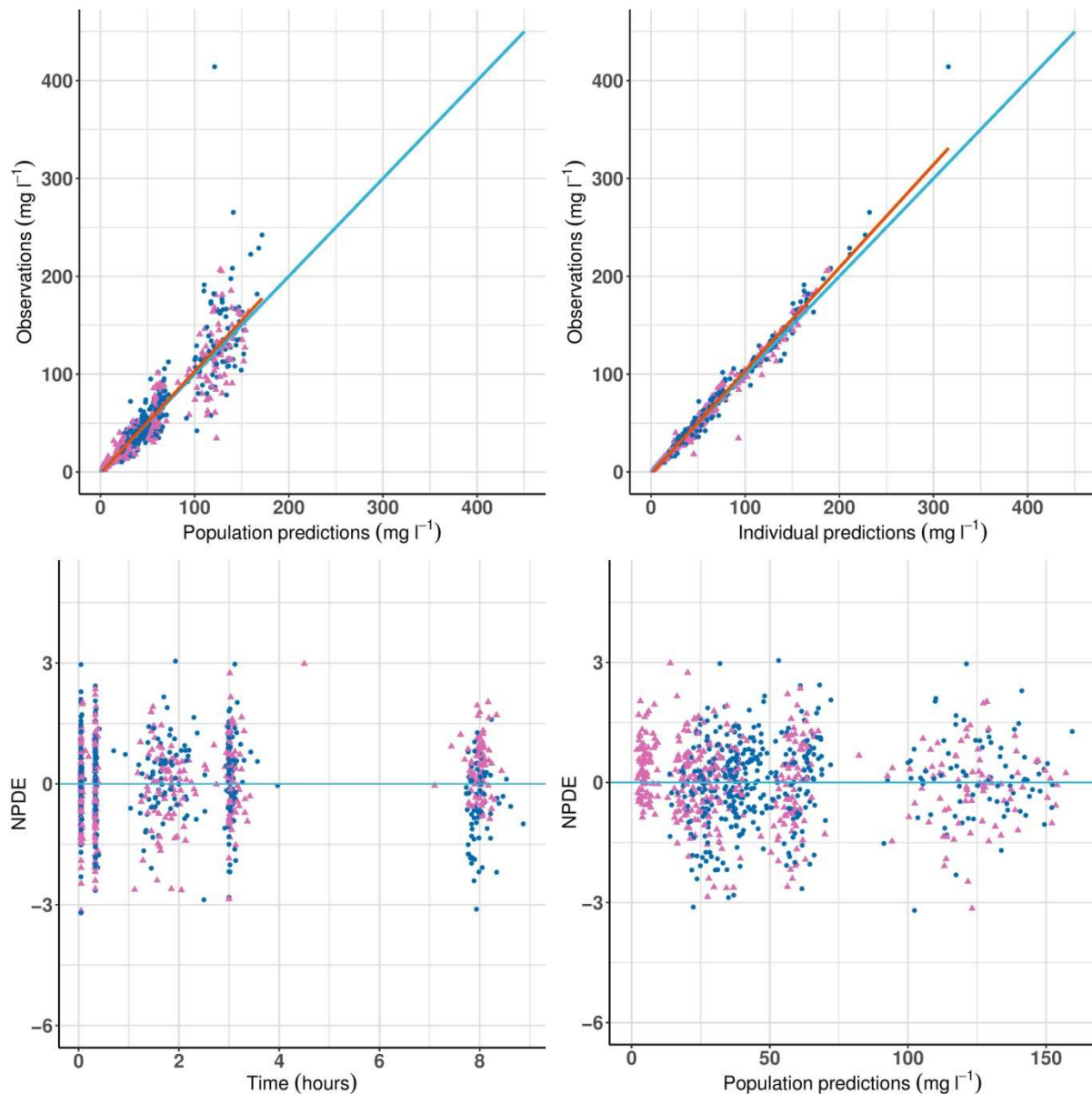


Figure 6. Exemple de graphiques diagnostiques. En haut, observations versus prédictions de population et prédictions individuelles. En bas à gauche, résidus (NPDE pour normalized prediction distribution errors) versus temps. En bas à droite, résidus versus prédictions de population. La ligne bleue représente la droite d'identité, les points représentent les concentrations du médicament étudié. (Lanoiselée, Br J Clin Pharmacol 2018)

Quant au Visual predictive check, il s'agit de la vérification visuelle des prédictions (Bergstrand 2011). Cette fonction permet de simuler des concentrations à partir des paramètres du modèle et de la base de données. L'intervalle à 90% construit à partir de ces données simulées doit contenir la majorité des concentrations observées. Un pourcentage élevé des données observées en dehors de cet intervalle signe un modèle insuffisamment prédictif des données.

Au total, l'évaluation de ces différents paramètres statistiques et graphiques va permettre de sélectionner et valider le modèle final qui aura la performance prédictive la plus élevée.

1.2.9. Simulations pharmacocinétiques

Après avoir identifié les covariables expliquant la variabilité du médicament étudié, il sera possible d'évaluer leur influence en réalisant des simulations pharmacocinétiques à partir de différents scénarios de schémas d'administration en utilisant le modèle final développé. En fonction de l'objectif de concentration choisi, on pourra évaluer l'intérêt d'adapter le schéma thérapeutique à certaines caractéristiques pour obtenir la cible pharmacocinétique à atteindre. Ces simulations vont permettre de prédire les concentrations dans le temps après simulation d'une administration unique ou répétée, et de calculer différents paramètres d'exposition à partir du modèle pour comparer plusieurs schémas d'administration, et choisir celui permettant d'atteindre des concentrations optimales. Cette technique vise à évaluer l'intérêt d'optimiser les schémas posologiques pour obtenir la cible pharmacocinétique voulue dans des sous-populations sélectionnées ayant des caractéristiques spéciales (obèses, insuffisants rénaux).

2. Pharmacocinétique de population dans l'évaluation de la relation entre l'exposition à l'acide tranexamique et les pertes sanguines dans la prothèse totale de hanche

2.1. Introduction

L'acide tranexamique (ATX) est un agent antifibrinolytique efficace dans la réduction des pertes sanguines et de la transfusion érythrocytaire en chirurgie hémorragique, et dans la réduction de mortalité chez le polytraumatisé. Dans la prothèse totale de hanche (PTH), les modalités d'administration intraveineuse pour une efficacité optimale ne sont pas connues. Les doses actuellement utilisées résultent de données *in vitro* suggérant qu'une concentration seuil de 10 mg/L est nécessaire pour obtenir un effet antifibrinolytique. Sur la base d'études pharmacocinétiques, de nombreux schémas posologiques ont été proposés pour l'ATX selon la concentration cible visée et le temps pendant lequel cette concentration voudrait être maintenue. Néanmoins, aucune étude n'a montré de relation entre les concentrations d'ATX et les pertes sanguines dans la PTH. De plus, la durée optimale d'administration n'est pas connue alors que la fibrinolyse péri-opératoire dure jusqu'à la dix-huitième heure postopératoire. Le but de notre travail était de réaliser une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique de l'acide tranexamique dans la prothèse totale de hanche afin d'étudier la relation entre l'exposition à l'ATX et les pertes sanguines pour évaluer si l'administration d'ATX pouvait être optimisée.

Nous avons d'abord conduit une analyse pharmacocinétique de population au CHU de Saint Etienne, afin de quantifier l'exposition des patients à l'acide tranexamique, et identifier les covariables significatives pour cette exposition. Puis nous avons mené une analyse PK/PD pour étudier la relation entre l'exposition au produit et les pertes sanguines pour chaque patient, afin d'évaluer si la dose et la durée d'administration pouvaient être améliorées pour une réduction optimale des pertes sanguines dans la prothèse totale de hanche.

Pour cela, nous avons utilisé les données d'un essai randomisé dans la prothèse totale de hanche comparant une perfusion péri opératoire de 1 gramme d'ATX sur 8 heures après un bolus pré opératoire de 1 gramme (groupe ATX péri opératoire) versus un bolus pré opératoire de 1 gramme seul (groupe ATX pré opératoire). Concernant cet essai randomisé, le critère d'évaluation principal était la perte sanguine péri opératoire calculée à partir de l'hémoglobine mesurée en pré opératoire et à J5. Les résultats sont présentés en médiane avec l'écart interquartile. Entre avril 2014 et décembre 2015, 84 patients ont été randomisés dans le groupe ATX péri opératoire et 84 dans le groupe ATX pré opératoire. L'âge médian des patients était de 66 ans [58-76], le poids de 75 kg [65-86], l'hémoglobine pré opératoire de 14,1 g/dl [13,3-15,2]. Les pertes sanguines calculées à J5 étaient de

868 ml [702-1118] dans le groupe ATX péri opératoire et 900 ml [677-1125] dans le groupe ATX pré opératoire (P= 0,78).

Concernant l'analyse PK, les mesures des concentrations d'ATX étaient effectuées à partir de 5 prélèvements veineux par patient, et réalisées par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse. L'analyse de population a été réalisée par modélisations non linéaires à effets mixtes à l'aide du logiciel MONOLIX.

Au total, 827 concentrations d'ATX ont été mesurées chez 166 patients. Les concentrations d'ATX étaient décrites par un modèle à deux compartiments, avec un modèle d'erreur proportionnel et une covariance entre le volume de distribution du compartiment central et la clairance d'élimination. Parmi les covariables testées, la variabilité interindividuelle du volume de distribution du compartiment central était en partie expliquée par le poids corporel total, et celle de la clairance par la clairance de la créatinine. Les simulations PK réalisées ont permis de montrer que la C_{max} diminuait avec l'augmentation du poids, et que le temps passé au-dessus du seuil thérapeutique de 10 mg/L augmentait en cas d'insuffisance rénale. A la fin de la chirurgie, tous les patients inclus avaient une concentration d'ATX supérieure au seuil de 10 mg/L. Le temps estimé par le modèle pendant lequel les concentrations d'ATX étaient au-dessus du seuil variait de 3,3 heures à 16,3 heures. Aucune relation n'a été retrouvée entre les pertes sanguines postopératoires et le temps au-dessus du seuil, ni avec aucun autre marqueur d'exposition estimé par le modèle (concentration plasmatique maximum, aire sous la courbe, concentration d'ATX à la fin de la chirurgie).

2.2. Article

Référence



Lanoiselée J, Zufferey PJ, Ollier E, Hodin S, Delavenne X; PeriOpeRative Tranexamic acid in hip arthrOplasty (PORTO) study investigators. Is tranexamic acid exposure related to blood loss in hip arthroplasty? A pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Feb;84(2):310-319. doi: 10.1111/bcp.13460. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29193211; PMCID: PMC5777664.

PHARMACOKINETIC DYNAMIC RELATIONSHIPS

Is tranexamic acid exposure related to blood loss in hip arthroplasty? A pharmacokinetic–pharmacodynamic study

Correspondence Dr Paul Jacques Zufferey, Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University Hospital of Saint-Etienne, 42055 Saint-Etienne cedex 02, France. Tel.: +33 4 7712 0716; Fax: +33 4 7712 0485; E-mail: paul.zufferey@chu-st-etienne.fr

Received 16 June 2017; **Revised** 9 October 2017; **Accepted** 18 October 2017

Julien Lanoiselée^{1,2}, Paul J. Zufferey^{1,2,3}, Edouard Ollier^{1,4} , Sophie Hodin⁴, Xavier Delavenne^{1,4,5}  and for the PeriOpeRative Tranexamic acid in hip arthrOplasty (PORTO) study investigators

¹INSERM, U1059, Dysfonction Vasculaire et Hémostase, F-42023, Saint-Etienne, France, ²Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Saint-Etienne, F-42055, Saint-Etienne, France, ³Unité de Recherche Clinique Innovation et Pharmacologie, CHU de Saint-Etienne, F-42055, Saint Etienne, France, ⁴Laboratoire de Pharmacologie Toxicologie, CHU Saint-Etienne, F-42055, Saint-Etienne, France, and ⁵Université de Lyon, Saint-Etienne, F-42023, France

The preliminary results of this study were presented at the annual meeting of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, SFAR, Paris, 22 September 2016, abstract R490.

Keywords arthroplasty, replacement, hip, blood loss, pharmacokinetics, tranexamic acid

AIMS

Tranexamic acid (TXA) is an antifibrinolytic agent, decreasing blood loss in hip arthroplasty. The present study investigated the relationship between TXA exposure markers, including the time above the *in vitro* threshold reported for inhibition of fibrinolysis (10 mg l⁻¹), and perioperative blood loss.

METHODS

Data were obtained from a prospective, double-blind, parallel-arm, randomized superiority study in hip arthroplasty. Patients received a preoperative intravenous bolus of TXA 1 g followed by a continuous infusion of either TXA 1 g or placebo over 8 h. A population pharmacokinetic study was conducted to quantify TXA exposure.

RESULTS

In total, 827 TXA plasma concentrations were measured in 166 patients. A two-compartment model fitted the data best, total body weight determining interpatient variability in the central volume of distribution. Creatinine clearance accounted for interpatient variability in clearance. At the end of surgery, all patients had TXA concentrations above the therapeutic target of 10 mg l⁻¹. The model-estimated time during which the TXA concentration was above 10 mg l⁻¹ ranged from 3.3 h to 16.3 h. No relationship was found between blood loss and either the time during which the TXA concentration exceeded 10 mg l⁻¹ or the other exposure markers tested (maximum plasma concentration, area under the concentration–time curve).

CONCLUSION

In hip arthroplasty, TXA plasma concentrations were maintained above 10 mg l⁻¹ during surgery and for a minimum of 3 h with a preoperative TXA dose of 1 g. Keeping TXA concentrations above this threshold up to 16 h conferred no advantage with regard to blood loss.

WHAT IS ALREADY KNOWN ABOUT THIS SUBJECT

- Preoperative tranexamic acid (TXA) reduces blood loss after hip arthroplasty.
- The minimal effective therapeutic plasma concentration of TXA is believed to range from 5 mg l⁻¹ to 10 mg l⁻¹.
- The optimal duration of TXA administration in hip arthroplasty is unclear.

WHAT THIS STUDY ADDS

- A single preoperative intravenous 1 g dose of TXA maintains TXA concentrations above 10 mg l⁻¹ for a minimum of 3 h.
- Keeping TXA concentrations above 10 mg l⁻¹ up to 16 h confers no advantage with regard to blood loss in hip arthroplasty.

Introduction

Total hip arthroplasty surgery leads to hyperfibrinolysis [1], which can contribute to excessive bleeding. **Tranexamic acid** (TXA), as designed by the International Union of Pharmacology (IUPHAR), is a synthetic antifibrinolytic agent known to be effective in reducing blood loss and the need for red blood cell transfusion in orthopaedic surgery [2].

Based on *in vitro* and *in vivo* studies, the minimal effective therapeutic plasma concentration of TXA is believed to range from 5 mg l⁻¹ to 10 mg l⁻¹ [3].

On the basis of pharmacokinetic (PK) studies, various dosage regimens have been proposed for TXA, depending on the drug concentrations targeted and the period of time during which these concentrations have to be maintained [3–8]. However, the relationship between blood TXA concentration and blood loss has never been demonstrated. The optimal TXA concentration to be targeted is therefore unknown.

In hip replacement surgery, fibrinolytic activation begins just after the start of surgery and is maintained postoperatively up to 18 h [1]. It is unclear whether keeping TXA concentration levels above the minimal therapeutic threshold for a prolonged time after surgery confers an advantage in terms of blood loss.

We performed a PK–pharmacodynamic (PD) analysis on the basis of data from a randomized study in hip replacement surgery comparing a perioperative infusion of TXA over 8 h following an initial preoperative bolus with a single preoperative bolus of TXA alone [9]. We first conducted a population PK study to quantify patient exposure to TXA and to identify significant covariates for exposure. We then studied the relationship between drug exposure and blood loss in individual patients to evaluate whether the duration of TXA administration and the dose administered in the context of total hip arthroplasty could be optimized.

Methods

Study design

The PeriOperative Tranexamic acid in hip arthroplasty (PORTO) study was conducted in accordance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice and relevant French regulations regarding ethics and data protection. The protocol and amendments were approved by the relevant central independent ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est1). This study is registered at the French National

Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM; ref: 130908A-21), EudraCT (ref: 2013–000791-15) and ClinicalTrials.gov (no. NCT02252497).

Details of the present double-blind controlled study design are presented elsewhere [9]. Briefly, consecutive patients aged over 18 years undergoing scheduled cementless primary unilateral total hip arthroplasty surgery through a posterior approach at the University Hospital of Saint Etienne, France, were enrolled after giving their written informed consent to participate in the study. Exclusion criteria were pregnancy or breast-feeding, hip fracture less than 3 months previously, contraindication for venous thromboprophylaxis with apixaban, chronic anticoagulation therapy, absence of French public health insurance coverage, and contraindication for TXA treatment (previous or current arterial or venous thrombosis, a creatinine clearance (CrCL) below 15 ml min⁻¹ or previous seizure). Exclusion criteria for patients with arterial or venous thrombosis were amended in June 2014 (2 months after study initiation, by which time six patients had been enrolled) to exclude only those with acute thrombosis, after modification of the French National Agency for Medicines and Health Products summary of product characteristics for TXA.

Patients were randomized in a 1:1 ratio into one of the two treatment groups. After the start of anaesthesia, patients in both groups received an unblinded 1 g instantaneous intravenous bolus of tranexamic acid (Exacyl, Sanofi Aventis, France). This was followed immediately by an intravenous infusion of either 1 g of tranexamic acid over 8 h (bolus-plus-infusion group) or a matching placebo (0.9% saline; bolus group). The correct administration of the treatment from the infusion pump was assessed by collecting the volumes delivered at various time points. The decision on whether to transfuse red blood cells was based on French guidelines [10]. Use of a cell salvage device was not allowed. Postoperatively, apixaban 2.5 mg twice a day *per os* was given for thromboprophylaxis, initiated 24 h after the end of surgery and continued for 5 weeks.

PK analysis

Sample acquisition and drug assay. Sampling times for TXA concentrations were optimized using WinPOPT software (version 1.2). Venous blood samples were drawn into lithium heparin-coated tubes at the following times: 3 min and 20 min after the preoperative bolus of TXA, at the end of surgery, and 3 h and 8 h after the preoperative bolus of TXA. The samples were then stored at –80 °C pending analysis. All the doses were given at the same time. Plasma

TXA concentrations were measured by a validated liquid chromatography method, coupled with tandem mass spectrometry detection using an isotopically labelled internal standard. This procedure has been shown to be rapid, sensitive and accurate, and was linear over the concentration range of 0.8–200 mg l⁻¹. The intra- and inter-day precision values were below 11.5% and accuracy was better than 9.6% [11].

Model development and evaluation

Data analysis was performed using MONOLIX modelling software (version 4.3, release 3, Lixoft). TXA concentrations were analysed using the following nonlinear mixed-effect model framework:

$$Obs_{ij} = F(t_{ij}, \phi_i) + (a + b \times F(t_{ij}, \phi_i)) \times \varepsilon_{ij}$$

where Obs_{ij} denotes the observed data measured for patient *i* at time *j*; the function $F(t_{ij}, \phi_i)$ corresponds to the concentration predicted by the model for patient *i* at time *j* with individual PK parameters ϕ_i ; and parameters *a* and *b* are, respectively, the constant and proportional components of the error model with $\varepsilon_{ij} \sim N(0, 1)$.

The stochastic approximation expectation maximization algorithm was used to estimate the maximum likelihood of the model [12]. The parameters of the model were assumed to be log-normally distributed. We built our model according to a stepwise procedure, initially identifying the best structural model for TXA pharmacokinetics without covariates (base model) by estimating one-, two- and three-compartment PK models.

In a second step, we examined the effect of covariates on TXA exposure. The covariates tested were selected according to the pharmacological and chemical properties of TXA [3]. They comprised total body weight (Wt), ideal body weight (IBW) using the Devine formula [13], lean body weight (LBW) using the Janmahasatian formula [14], CrCL calculated according to the Cockcroft–Gault formula [15], using either Wt or IBW, and finally the Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula [16]. Covariates were tested with allometric scaling according to the following equation, using clearance (CL) as an example:

$$CL_i = CL_{pop} \times \left(\frac{CrCL_i}{median_{CrCL}} \right)^{\theta_{CrCL}} \times e^{\eta_i}$$

where CL_{*i*} and CrCL_{*i*} are, respectively, the individual values of CL and CrCL for patient *i*, CL_{pop} is the estimated typical population value of CL, θ_{CrCL} is the estimated effect factor for CrCL, and η_i is the random effect for patient *i*.

Covariates were kept in the model if they improved the fit, reduced interpatient variability and decreased the objective function, calculated as $-2 \log$ likelihood, by at least 3.84 compared with the previous model (χ^2 , $P < 0.05$ for one degree of freedom).

Model evaluation and selection were based on visual inspection of the goodness of fit and a visual predictive check (VPC). The goodness of fit was determined by plotting the observations *vs.* the population predictions of the model, the normalized prediction distribution errors (NPDE) *vs.* time, and the NPDE *vs.* predictions [17]. The VPC was generated

by performing 1000 simulations of the parameters of the subjects from the final model. The precision of the model to describe the observed data was evaluated by inspecting the distribution of the simulated concentrations compared with the observations.

PK simulations

To characterize the effect of significant covariates on TXA pharmacokinetics, we generated PK simulations from our population PK model using Mlxlore software (version 2016R1, Lixoft). Graphs of the results were generated using R software (version 3.2.2) with the ggplot2 package (version 2.1.0).

PK/PD analysis

The PD efficacy outcome analysed for TXA was perioperative blood loss. This outcome was based on haemoglobin (Hb) balance, assuming that blood volume on postoperative day 5 was the same as before surgery [18]. The following formula was used:

$$\begin{aligned} \text{Blood loss (ml)} &= 1000 \times \text{Hb loss/Hbpre} \\ \text{with Hb loss} &= (\text{Hbpre} - \text{Hb5}) \times \text{BV} + \text{Hbt} \end{aligned}$$

where Hbpre is the preoperative Hb concentration (g l⁻¹), Hb5 is the Hb concentration (g l⁻¹) on postoperative day 5, BV is the blood volume estimated according to Nadler's formula, taking gender, Wt and height into account [19], and Hbt is the total transfused Hb (g). We considered one unit of red cells transfused to contain 52 g of Hb [personal communication from the French National Blood Service (Etablissement Français du Sang), Saint Etienne, France].

To examine the relationship between TXA exposure and efficacy, we tested the correlation between perioperative blood loss and various TXA exposure markers estimated by our population PK model for each patient. The primary exposure marker tested was the time during which TXA concentration was above the 10 mg l⁻¹ threshold. Other markers were the area under the plasma drug concentration–time curve (AUC), TXA concentration immediately after the preoperative injection (C_{max}) and TXA concentration at the end of surgery. Sensitivity analyses were performed to assess the robustness of the results. The first studied the effect of setting the minimal therapeutic level of TXA at two other concentrations, 5 mg l⁻¹ and 20 mg l⁻¹. The second studied the effect of the duration of TXA exposure relative to surgery. For this analysis, four exposure markers were tested: the time during which the TXA concentration was above 10 mg l⁻¹ after surgical incision, the time during which the TXA concentration was above 10 mg l⁻¹ after skin closure, the AUC up to skin closure and the AUC from skin closure to infinity.

Nomenclature of targets and ligands

Key protein targets and ligands in this article are hyperlinked to corresponding entries in <http://www.guidetopharmacology.org>, the common portal for data from the IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY [20].

Results

Patients

Between April 2014 and December 2015, 286 patients were screened for participation in the study, of whom 168 were randomized, 84 to the bolus-plus-infusion group and 84 to the bolus group. One patient in the bolus group withdrew his consent after randomization and before administration of the study drug; PK data were missing for one patient in the bolus-plus-infusion group. Finally, data from 166 patients were analysed, 83 in each group. Demographic variables did not differ between the groups (Table 1). The median interval between the preoperative TXA bolus and surgical incision was 33 min (range, 15–71 min). Overall, patients experienced a median blood loss of 876 ml (range, 0–2071 ml). Blood loss did not differ between the treatment groups. Two patients experienced symptomatic bilateral distal venous thrombosis up to day 45, both in the bolus group. No other vascular events or seizures occurred and no patients died.

Data sampled

A total of 827 TXA concentrations were measured for the 166 patients analysed, from 3 min to 8 h after the preoperative TXA bolus. Sampling times are presented in Table S1. No concentration was below the 0.8 mg l⁻¹ level of quantification of TXA. Figure S1 shows the plot of the observed TXA

concentrations vs. time by treatment group. At the end of surgery, all patients had TXA concentrations above the therapeutic target of 10 mg l⁻¹. At the end of the 8 h infusion of TXA or placebo, concentrations of TXA were higher in the bolus-plus-infusion group than in the bolus group. The percentages of patients with TXA concentrations above 5 mg l⁻¹, 10 mg l⁻¹ and 20 mg l⁻¹ were, respectively, 100%, 99% and 59% in the bolus-plus-infusion group, and 55%, 15% and 0% in the bolus group ($P < 0.001$; chi-square test for difference between groups).

Population PK modelling

The structural model best fitting the data was a two-compartment model. Interpatient variability was estimated for CL, central volume of distribution (Vc), intercompartmental clearance (Q) and peripheral volume of distribution (Vp), with a covariance between CL and Vc. Residual variability was described by a proportional error model.

The covariate analysis showed that interpatient variability in Vc was best explained by Wt. Interpatient variability in CL was best explained by CrCL, using Wt as the body size descriptor. Table 2 displays the PK parameter estimates of the final model. Interpatient variability in Vc and CL in the final covariate model decreased by 16% and 27%, respectively, from the values estimated by the base model. Inclusion of covariates resulted in a reduction in objective function of 130 points. The median terminal half-life of TXA was 2.3 h. The VPC showed that the observed data were well within the

Table 1

Baseline patient characteristics and perioperative blood loss.

Patient characteristics	Bolus group (n = 83)	Bolus-plus-infusion group (n = 83)	Total (n = 166)
Female gender, no. (%)	39 (47)	47 (56)	86 (52)
Age, years	68 (24–94)	66 (26–93)	66 (24–94)
Height, cm	167 (142–185)	165 (148–185)	165 (142–185)
Total body weight, kg	76 (45–122)	73 (37–125)	75 (37–125)
Body mass index, kg m ⁻²	28 (18–44)	27 (16–44)	27 (16–44)
Body mass index ≥30 kg m ⁻² , no. (%)	25 (30)	27 (33)	52 (31)
Ideal body weight, kg	61 (41–79)	57 (41–79)	59 (41–79)
Lean body weight, kg	52 (31–79)	49 (27–75)	50 (27–79)
Preoperative creatinine, μmol ml ⁻¹	74 (48–272)	70 (36–156)	72 (36–272)
Preoperative CrCL _{WT} , ml min ^{-1a}	88 (15–168)	86 (31–204)	86 (15–204)
Preoperative CrCL _{IBW} , ml min ^{-1a}	65 (17–124)	69 (23–142)	69 (17–142)
Preoperative CKD-EPI, ml min ^{-1b}	85 (17–129)	88 (28–122)	88 (17–129)
Interval from preoperative TXA bolus to surgical incision, min	34 (16–66)	32 (15–71)	33 (15–71)
Duration of surgery, min	68 (29–149)	70 (37–135)	69 (29–149)
Perioperative blood loss, ml	900 (0–2074)	868 (155–1827)	876 (0–2074)

Data are presented as the median (range) or number (%). TXA, tranexamic acid

^aCreatinine clearance estimated by the Cockcroft–Gault equation using, as body size descriptor, total body weight (CrCL_{WT}) or ideal body weight (CrCL_{IBW}) [15]

^bGlomerular filtration rate estimated by the Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula [16]. Perioperative blood loss comprises intra- and postoperative blood loss up to day 5

Table 2

Parameter estimates of the final population pharmacokinetic model.

Parameter	Population mean (% RSE)	Interpatient variability, % (% RSE)
$CL (l h^{-1}) = \theta 1 \times (CrCL/85)^{\theta 2}$	–	22 (6)
$\theta 1$	5.32 (8)	–
$\theta 2$	0.548 (8)	–
$Vc (l) = \theta 3 \times (Wt/70)^{\theta 4}$	–	32 (7)
$\theta 3$	6.09 (3)	–
$\theta 4$	1 (fixed)	–
$Q (l h^{-1})$	23.3 (4)	23 (26)
$Vp (l)$	9.55 (3)	28 (10)
Covariance between CL and Vc	0.46 (17)	–
Proportional residual variance (%)	13 (5)	–

RSE, relative standard error; CL, clearance; CrCL, creatinine clearance; Q, intercompartmental clearance; Vc, central volume of distribution; Vp, peripheral volume of distribution; Wt, total body weight (kg)
CrCL ($ml\ min^{-1}$) was estimated by the Cockcroft–Gault equation, using Wt as the body size descriptor [15]

90% prediction interval of the simulated data (Figure 1), confirming the good predictive properties of the model. The goodness-of-fit plots by treatment group for our final population PK model showed no apparent bias in model prediction (Figure S2).

PK simulations

Simulations of the TXA concentration–time course for the two regimens investigated in the study are presented in Figure 2. They illustrate the effect over time of Wt on C_{max} , and that of CrCL on drug exposure.

PK/PD analysis

Estimation of TXA exposure by the population PK model indicated that the median time during which the TXA

concentration was above $10\ mg\ l^{-1}$ was 8.7 h (range 3.3–16.3 h), being longer in the bolus-plus-infusion group (10.3 h) than in the bolus group (5.6 h; $P < 0.01$; Table 3). The AUC was also greater in the perioperative bolus-plus-infusion group ($P < 0.01$). Median TXA concentrations were similar in the two groups after injection of the preoperative TXA bolus (C_{max}), but the median TXA concentration at the end of surgery was higher in the bolus-plus-infusion group ($P < 0.01$; Table 3).

No relationship was found between blood loss and the time during which the TXA concentration was above $10\ mg\ l^{-1}$ (Figure 3). There was also no relationship between blood loss and any of the other exposure markers tested (AUC, C_{max} , TXA concentration at the end of surgery). Sensitivity analyses indicated similar results when two other thresholds were considered (time above $5\ mg\ L^{-1}$ and time

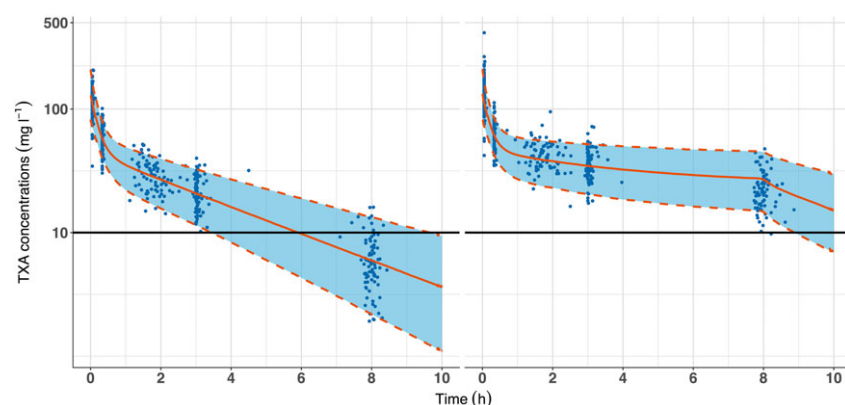


Figure 1

Visual predictive checks for the pharmacokinetic model. The 5th, 50th and 95th prediction intervals from the simulated concentrations of tranexamic acid (TXA) are plotted against time, with the observed data superimposed. Left panel: bolus group; right panel: bolus-plus-infusion group. y-axes are on a log-scale

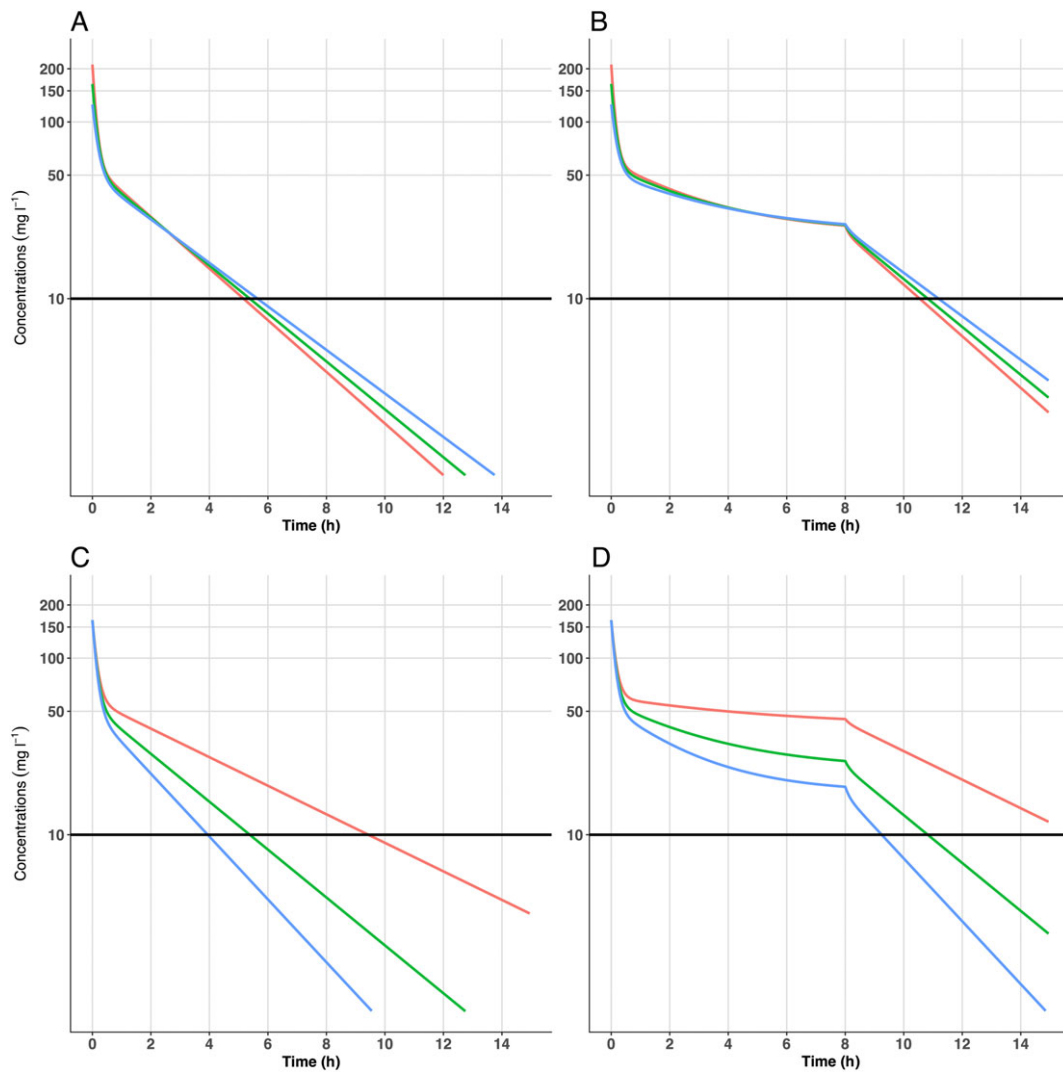


Figure 2

Simulations of the concentration–time course of tranexamic acid (TXA). Panels A and C show predicted concentrations of TXA after a 1 g bolus. Panels B and D show predicted concentrations of TXA after a 1 g bolus followed by an additional infusion of 1 g over 8 h. Panels A and B illustrate the effect of total body weight on maximum plasma TXA concentration in a patient with a creatinine clearance (CrCL) of 85 ml min^{-1} and weighing 50 kg (red line), 70 kg (green line) or 100 kg (blue line). Panels C and D illustrate the effect of CrCL on TXA exposure over time in a patient weighing 70 kg with a CrCL of 30 ml min^{-1} (red line), 85 ml min^{-1} (green line) or 150 ml min^{-1} (blue line). y-axes are on a log-scale

Table 3

Estimated tranexamic acid (TXA) exposure.

	Bolus group (n = 83)	Bolus-plus-infusion group (n = 83)	Total (n = 166)	P
Time above threshold, h	5.6 (3.3–11.8)	10.3 (8.2–16.3)	8.7 (3.3–16.3)	<0.01
AUC_{0–∞}, mg h l⁻¹	197 (104–358)	348 (183–686)	268 (104–686)	<0.01
C_{max}, mg l⁻¹	148 (65–311)	163 (63–510)	155 (63–510)	0.09
TXA concentration at end of surgery, mg l⁻¹	29 (16–51)	41 (24–80)	35 (16–80)	<0.01

Data are presented as the median (range). Time above threshold signifies the time during which TXA plasma concentration was above 10 mg l^{-1} . AUC_{0–∞}, area under the plasma drug concentration–time curve from 0 to infinity; C_{max}, maximum plasma concentration of TXA after the preoperative bolus

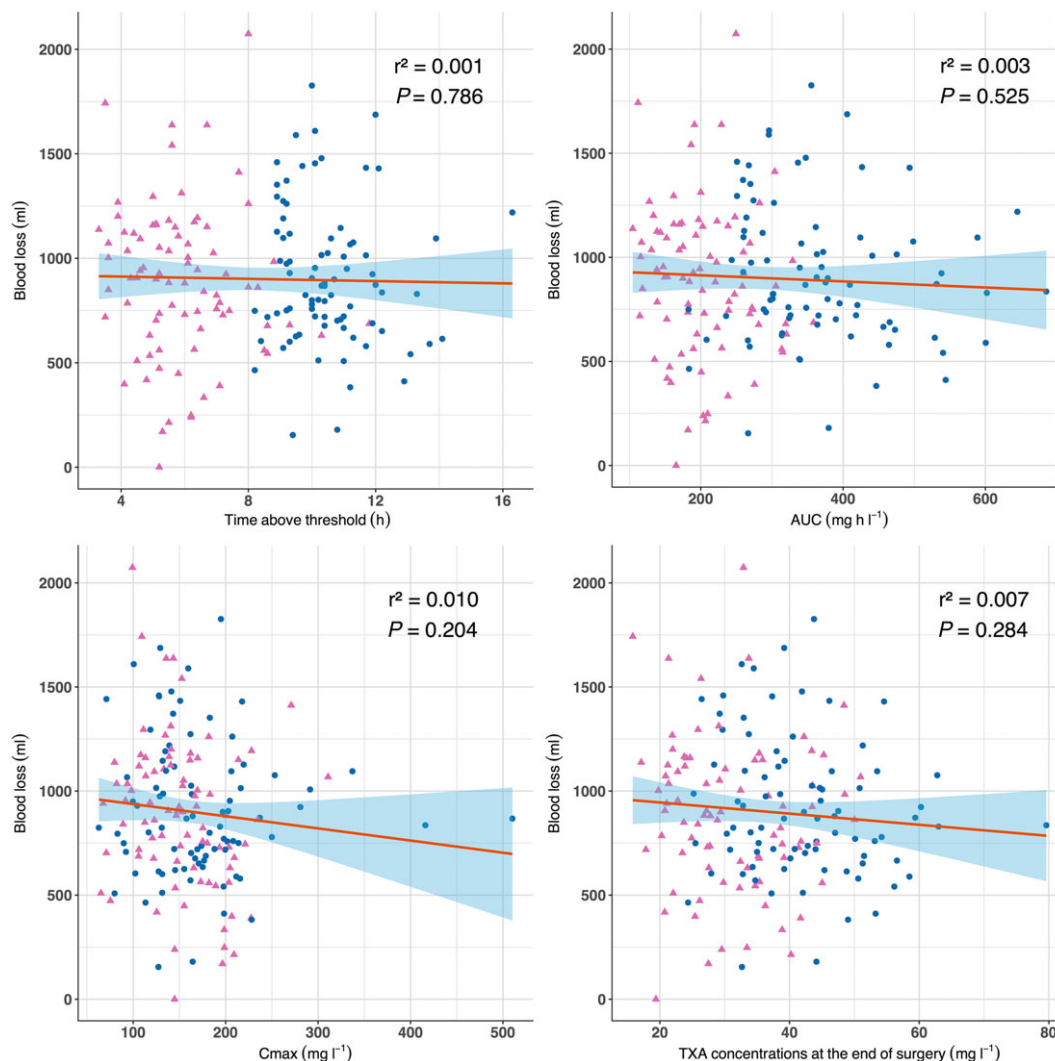


Figure 3

Relationship between tranexamic acid (TXA) exposure and blood loss. Pink triangles indicate individual predictions of TXA exposure in the bolus group, blue circles indicate those in the bolus-plus-infusion group. The red line represents the regression line of the relationship with its 95% confidence interval (shaded blue region). AUC, area under the plasma drug concentration–time curve; C_{max} , maximum plasma concentration of TXA after the preoperative bolus; p , P -value for the slope coefficient; r^2 , square of the correlation coefficient. The time above threshold was the time during which the plasma TXA concentration was above 10 mg l^{-1}

above 20 mg l^{-1}). The duration of TXA exposure relative to surgical incision or skin closure similarly did not affect the results (Table S2 and Figure S3).

Discussion

With the dosage regimens of TXA used in the present study of patients undergoing hip arthroplasty, no relationship was found between plasma TXA exposure and blood loss. An optimal plasma concentration–time profile could not be identified.

To quantify exposure to TXA, we first conducted a population PK study. Our final model was a two-compartment model with Wt best describing interpatient variability in V_c , and CrCL best describing interpatient variability in CL. The PK

parameter values estimated by this population model were in accordance with the pharmacological and chemical properties of the drug and the results of the initial PK studies conducted with TXA [3, 21]. These studies showed that TXA is eliminated unchanged by glomerular filtration, with an elimination half-life of about 2 h. One study in cardiac surgery observed a rise in TXA concentrations with increasing creatinine levels, and suggested that infusion of TXA during surgery should be reduced in patients with renal impairment [22]. However, the two population PK models that were described in adults before our study did not identify CrCL as a covariate for CL, probably because they did not include patients with renal impairment [5, 6]. Different descriptors of body weight were tested in our covariate analysis. LBW has been advocated as the most suitable descriptor to quantify the influence of body composition, in particular in obese

patients [23]. Although our study included patients with a wide range of body weights (from very severely underweight to very severely obese patients), use of LBW did not improve the fit of the model compared with Wt. Thus, Wt was chosen as it is more practical for routine use. To illustrate the effect of Wt and CrCL on plasma TXA exposure, we performed several simulations (Figure 2). These showed that: (i) C_{\max} decreased with increasing Wt, and (ii) the period during which TXA concentrations were above the therapeutic threshold increased with renal impairment. For example, the time above threshold was similar for a patient with severe renal failure receiving a single bolus of TXA and for a patient with a CrCL of 150 ml min^{-1} receiving a bolus plus an infusion of TXA.

Our PK analysis indicated that the additional infusion of 1 g of TXA over 8 h was effective in maintaining concentrations above the therapeutic target of 10 mg l^{-1} at the end of this infusion in 99% of patients (Figure S1). As a result, the period during which TXA was above the desired target ranged from 3.3 h to 16.3 h (Table 3). However, we found no relationship between this exposure marker and blood loss (Figure 3). Maintaining concentrations of TXA above 10 mg l^{-1} for a longer period than that observed with a single preoperative bolus of 1 g therefore does not seem justifiable.

A limitation of the present study was that the duration of the perioperative administration of TXA might not have been sufficient to observe a relationship between TXA concentration and outcome. This is unlikely, however, as another study in hip arthroplasty found no additional benefit of postoperative infusion of TXA over 18 h, using doses of TXA similar to those administered in our study [24]. On the contrary, the duration of exposure to TXA may have been sufficient. At the end of surgery, all patients had TXA concentrations above the therapeutic target of 10 mg l^{-1} . In hip arthroplasty, fibrinolytic activity is maintained throughout the first postoperative day [1]. Yet, inhibition of fibrinolytic activation, mediated by increased inhibition of tissue plasminogen activator, can also begin during surgery, resulting in a fibrinolytic shutdown that peaks on the day after surgery [25]. If this transition from hyperfibrinolysis to a hypofibrinolytic state occurs soon after hip arthroplasty surgery, it could explain the absence of a relationship between blood loss and the duration of exposure to TXA above the therapeutic target.

Another limitation was the level of the target concentration we considered. This was based on the lowest minimal effective therapeutic plasma concentration of TXA reported, ranging from 5 mg l^{-1} to 10 mg l^{-1} [3]. An *in vitro* study suggested that 10 mg l^{-1} of TXA inhibited fibrinolysis by 80%. [26] This threshold was used to implement a dosage regimen of TXA in hip arthroplasty that was shown to be effective in reducing blood loss [4, 27]. Other authors have proposed that higher TXA concentrations, from 20 mg l^{-1} up to 150 mg l^{-1} , are maintained during cardiac surgery, based on data from *in vitro* studies but without studying the PK/PD relationship at these concentrations [5, 6, 22]. Our sensitivity analyses indicated that the results were unchanged when considering a 5 mg l^{-1} or 20 mg l^{-1} threshold. The efficacy, in terms of reducing blood loss, of maintaining TXA concentrations during the perioperative period at levels above the target concentration we studied remains unknown.

Similarly, we found no relationship between blood loss and the other exposure markers tested. In particular, C_{\max}

was not predictive of blood loss. In other words, we could not identify a target concentration to be attained with the preoperative bolus dose of TXA. As C_{\max} depends on Wt, it appears that it is not mandatory to adjust the loading dose of TXA according to Wt. However, the scope of this suggestion is limited to the relevant range of concentrations observed with a 1 g dose of TXA in hip arthroplasty and should not be applied to patients with extremely low or high body weight values. For a more accurate assessment of a potential concentration–effect relationship, a wider range of concentrations would need to be investigated in a dose–effect study. Indeed, a recent trial in hip replacement surgery indicated that a preoperative dose of 15 mg kg^{-1} TXA was more effective than a preoperative dose of 10 mg kg^{-1} in reducing blood loss [28]. The optimal regimen for the preoperative administration of TXA remains to be determined.

Our study was also subject to other limitations. The first was related to the unreliability of the formulas used to calculate blood loss, in that they do not ensure that the values obtained are sufficiently accurate for absolute measurement [29]. These formulas also assume that blood volume is identical at the beginning and at the end of the period during which blood loss is estimated. Thus, calculating intra- or postoperative blood loss is subject to additional measurement bias. We could not, therefore, evaluate independently the effect of TXA on intraoperative and postoperative blood loss. A further limitation of our study was that there were too few safety events to study their relationship with TXA concentrations. TXA is associated with an increased risk of postoperative seizures [30]. Most events have been reported during cardiac procedures and seem to be dose related. None has been reported in orthopaedic surgery where lower doses are used. Furthermore, it is not known whether administering a bolus instantaneously, as in the present study, which results in immediate high plasma drug concentrations, is more harmful than a slow infusion.

In conclusion, TXA interindividual PK variability was partly explained by Wt and CrCL. A 1 g preoperative dose of TXA maintained plasma TXA concentrations above 10 mg l^{-1} during hip arthroplasty and for a minimum of 3 h. Keeping TXA concentrations above this threshold up to 16 h conferred no advantage in terms of blood loss.

Competing Interests

This research received funding from the University Hospital of Saint Etienne, France, the study sponsor (sponsor protocol number 1308015). All the investigators are employees of the funding source, which had no role in the design or conduct of the study; the collection, management, analysis or interpretation of the data; the preparation, review or approval of the manuscript; or the decision to submit the manuscript for publication. No other conflicts of interest with respect to the conduct of this research or the contents of this article are declared.

The authors would like to acknowledge the contribution of the following investigators who participated in the PORTO study: Béatrice Deygas, Mathilde Donnat, Juanita Techer, Laurent Tordella, Jean-Noël Fort, Unité de Recherche Clinique Innovation et

Pharmacologie, University Hospital of Saint-Etienne, France (coordinating and methodology centre); Nicolas Barbe, Julie Gavory, Sylvie Passot, Laetitia Burnol, Stéphanie Sève, Jean-Yves Bien, and Pierre Lambert (clinical investigators).

Contributors

X.D. and P.J.Z. designed the study. S.H. and J.L. acquired the data. X.D., J.L., E.O. and P.J.Z. carried out data analysis. X.D., J.L. and P.J.Z. interpreted the data and drafted the manuscript. All authors contributed to the manuscript and critical review before submission.

References

- Eriksson BI, Hultman E, Martinell S, Eriksson E, Tengborn L, Risberg B. Regional fibrinolysis following total hip replacement. *Thromb Res* 1991; 62: 441–7.
- Zufferey PJ, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, *et al.* Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; 105: 1034–46.
- Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 65–72.
- Benoni G, Björkman S, Fredin H. Application of pharmacokinetic data from healthy volunteers for the prediction of plasma concentrations of tranexamic acid in surgical patients. *Clin Drug Investig* 1995; 10: 280–7.
- Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, *et al.* Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 97: 390–9.
- Grassin-Delye S, Tremey B, Abe E, Fischler M, Alvarez JC, Devillier P, *et al.* Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2013; 111: 916–24.
- Goobie SM, Meier PM, Sethna NF, Soriano SG, Zurakowski D, Samant S, *et al.* Population pharmacokinetics of tranexamic acid in paediatric patients undergoing craniostomy surgery. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 267–76.
- Grassin-Delye S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 2013; 118: 853–62.
- Zufferey PJ, Lanoiselée J, Chapelle C, Borisov DB, Bien J-Y, Lambert P, *et al.* Intravenous tranexamic acid bolus plus infusion is not more effective than a single bolus in primary hip arthroplasty – a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2017; 127: 413–22.
- Haute Autorité de Santé. Transfusions de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives [online]. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1349939/fr/transfusions-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives (last accessed 9 October 2017)
- Delavenne X, Montbel A, Hodin S, Zufferey P, Basset T. Quantification of total and unbound tranexamic acid in human plasma by ultrafiltration liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic analysis. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 91: 32–6.
- Delyon B, Lavielle M, Moulines E. Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm. *Ann Stat* 1999; 27: 94–128.
- Devine B. Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1974; 8: 650–5.
- Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1051–65.
- Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–12.
- Brendel K, Comets E, Laffont C, Mentré F. Evaluation of different tests based on observations for external model evaluation of population analyses. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2010; 37: 49–65.
- Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth* 2003; 90: 596–9.
- Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; 51: 224–32.
- Southan C, Sharman JL, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Alexander SPH, *et al.* The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2016: towards curated quantitative interactions between 1300 protein targets and 6000 ligands. *Nucl Acids Res* 2016; 44: D1054–68.
- Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1974; 7: 375–80.
- Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, Sujirattanawimol N, Oliver WC, *et al.* Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; 92: 1131–6.
- Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 505–8.
- Hourlier H, Fennema P. Single tranexamic acid dose to reduce perioperative morbidity in primary total hip replacement: a randomised clinical trial. *Hip Int* 2014; 24: 63–8.
- Kluft C, Verheijen JH, Jie AF, Rijken DC, Preston FE, Sue-Ling HM, *et al.* The postoperative fibrinolytic shutdown: a rapidly reverting acute phase pattern for the fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 1985; 45: 605–10.
- Andersson L, Nilsson IM, Colleen S, Granstrand JB, Melander B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 146: 642–56.
- Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 442–8.
- Wang C, Kang P, Ma J, Yue C, Xie J, Pei F. Single-dose tranexamic acid for reducing bleeding and transfusions in total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial of different doses. *Thromb Res* 2016; 141: 119–23.
- Lopez-Picado A, Albinarrate A, Barrachina B. Determination of perioperative blood loss: accuracy or approximation? *Anesth Analg* 2017; 125: 280–6.

30 Lecker I, Wang D-S, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: causes and treatment. *Ann Neurol* 2016; 79: 18–26.

Supporting Information

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13460/supinfo>

Table S1 Sampling times for tranexamic acid

Figure S1 Observed tranexamic acid concentration–time data.

Figure S2 Goodness-of-fit plots

Table S2 Estimated tranexamic acid exposure

Figure S3 Relationship between tranexamic acid exposure and blood loss

Figure S3A Time above 5 mg l⁻¹

Figure S3B Time above 20 mg l⁻¹

Figure S3C Time above 10 mg l⁻¹ after surgical incision

Figure S3D Time above 10 mg l⁻¹ after skin closure

Figure S3E Area under the plasma drug concentration–time curve from 0 to skin closure

Figure S3F Area under the plasma drug concentration–time curve from skin closure to infinity

2.3. Conclusion

Dans la chirurgie de prothèse totale de hanche, les recommandations actuelles ne permettent pas de proposer un protocole de dose pour obtenir une efficacité optimale sur la réduction des pertes sanguines. Des études anciennes ont montré qu'une cible de 10 mg/L semble la concentration plasmatique à atteindre in vitro, mais il n'existe pas de relation entre les doses, les concentrations obtenues et l'effet in vivo. Dans notre étude, l'analyse pharmacocinétique de population a montré que la variabilité d'exposition de l'ATX pouvait être expliquée par le poids et la fonction rénale des patients. Le modèle construit nous a permis d'estimer des paramètres d'exposition, afin d'évaluer la relation entre la durée d'exposition, les concentrations plasmatiques et l'effet sur les pertes sanguines. Les résultats ont montré que les concentrations plasmatiques d'ATX étaient maintenues au-dessus du seuil de 10 mg/L pendant toute la chirurgie et pour une durée minimale de 3 heures après une injection préopératoire de 1 gramme. Maintenir des concentrations au-dessus de ce seuil jusqu'à 16 heures n'a conféré aucun avantage par rapport aux pertes sanguines. Aucune relation n'a été retrouvée entre les pertes sanguines postopératoires et les autres marqueurs d'exposition estimés par le modèle. Ainsi, une dose préopératoire de 1 gramme sans adaptation posologique paraît suffisante pour obtenir un effet optimal, dans la limite de l'intervalle de concentrations observé avec cette dose dans notre population. Pour une évaluation plus précise de la relation concentration-effet de l'ATX, un plus grand intervalle de concentrations devrait être investigué dans une étude dose-effet.

3. Apport de la pharmacocinétique de population dans l'optimisation de l'administration de la céfuroxime en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

3.1. Introduction

La céfuroxime est un antibiotique de la classe des céphalosporines de deuxième génération, recommandé dans la prévention des infections de site opératoire en chirurgie cardiaque. Des études de pharmacocinétique descriptive ont montré que les posologies habituellement recommandées ne permettent pas d'obtenir des concentrations thérapeutiques pendant toute la durée de la chirurgie chez plus de la moitié des patients évalués. En conséquence, de nombreux schémas d'administration ont été proposés de manière empirique. Mais nous ne savons pas si ces schémas permettent d'obtenir des concentrations thérapeutiques pendant toute la durée de l'intervention, et quels facteurs sont responsables de la variabilité PK de la céfuroxime en chirurgie cardiaque. Certaines études suggèrent que l'administration pourrait être adaptée à la fonction rénale, mais on ne sait pas si l'administration devrait être adaptée au poids, surtout chez les patients obèses. Les études pharmacocinétiques réalisées en chirurgie cardiaque ont été conduites dans des populations pédiatriques, ou chez de faibles effectifs de patients. Aussi, l'effet du poids sur la variabilité PK du médicament n'a pas été évalué. L'objectif de cette étude était de réaliser une analyse PK de population chez des patients adultes bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC), afin de proposer un schéma posologique optimisé, et d'évaluer à l'aide de simulations PK la performance de notre schéma à maintenir des concentrations thérapeutiques pendant toute la durée de l'intervention.

L'analyse pharmacocinétique de population a été réalisée au CHU de Saint Etienne, afin de quantifier l'exposition des patients à la céfuroxime, et identifier les covariables significatives pour cette exposition. Tous les patients consécutifs bénéficiant d'une chirurgie cardiaque sous CEC de février à avril 2016 ont été inclus s'ils étaient majeurs et devaient bénéficier d'une antibioprofylaxie par céfuroxime. La céfuroxime était administrée selon les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Les patients recevaient une injection intraveineuse de 1500 mg de céfuroxime à l'induction anesthésique, puis 750 mg au priming de la CEC et toutes les 2 h jusqu'à la fermeture cutanée. Les concentrations étaient mesurées régulièrement au cours de la CEC, puis dosées par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse. L'analyse de population a été réalisée par modélisations non linéaires à effets mixtes avec le logiciel MONOLIX. Des simulations PK basées sur le modèle ont permis de développer un schéma posologique optimisé, et d'évaluer l'efficacité de ce schéma pour atteindre différents seuils de concentrations sanguines, ainsi que celle des schémas proposés dans les recommandations américaines et européennes.

Les résultats sont exprimés en moyenne (min-max). Les patients inclus avaient en moyenne un âge de 66,1 ans (36-81), un poids de 80,3 kg (40-133) et un débit de filtration glomérulaire (DFG) selon Cockcroft et Gault (C&G) de 79,7 mL/min (34-146). Au total, 447 concentrations de céfuroxime ont été mesurées chez 50 patients. Les concentrations étaient décrites par un modèle à deux compartiments, avec un modèle d'erreur proportionnel. Parmi les covariables testées, la variabilité interindividuelle des volumes de distribution des compartiments central et périphérique était en partie expliquée par le poids corporel total, et celle de la clairance par la clairance de la créatinine. Grâce à notre modèle PK final, nous avons calculé différents protocoles de dosages adaptés au poids et à la fonction rénale pour atteindre différents seuils de concentrations. Les simulations pharmacocinétiques réalisées ont montré que les schémas posologiques proposés dans les recommandations américaines et européennes ne permettaient pas de maintenir des concentrations au-dessus du seuil thérapeutique pendant toute la durée d'administration évaluée. Notre protocole était capable de maintenir des concentrations thérapeutiques pour chaque seuil.

3.2. Article

Référence

Lanoiselée J, Zufferey PJ, Hodin S, Tamisier N, Gergelé L, Palao JC, Campisi S, Molliex S, Morel J, Delavenne X, Ollier E. Pharmacokinetic Model for Cefuroxime Dosing during Cardiac Surgery under Cardiopulmonary Bypass. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Nov 17;64(12):e01687-20. doi: 10.1128/AAC.01687-20. PMID: 33020154; PMCID: PMC7674023.



Pharmacokinetic Model for Cefuroxime Dosing during Cardiac Surgery under Cardiopulmonary Bypass

J. Lanoiselée,^{a,b} P. J. Zufferey,^{a,b,c} S. Hodin,^d N. Tamisier,^b L. Gergelé,^b J. C. Palao,^b S. Campisi,^e S. Molliex,^b J. Morel,^b X. Delavenne,^{a,d,f} E. Ollier^{a,c}

^aINSERM, U1059, Dysfonction Vasculaire et Hémostase, Saint-Etienne, France

^bDépartement d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

^cUnité de Recherche Clinique Innovation et Pharmacologie, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

^dLaboratoire de Pharmacologie Toxicologie, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

^eService de Chirurgie Cardio-Vasculaire, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

^fUniversité de Lyon, Saint-Etienne, France

ABSTRACT Cefuroxime (CXM) is an antibiotic recommended for surgical site infection prevention in cardiac surgery. However, the dosing regimens commonly used do not sustain therapeutic concentrations throughout surgery. The aim of this study was to conduct a population analysis of CXM pharmacokinetics (PK), and to propose an optimized dosing regimen. Adult patients undergoing cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) received a 1,500 mg CXM intravenous bolus followed by a 750 mg bolus at CPB priming, then every 2 h thereafter. Model-based PK simulations were used to develop an optimized dosing regimen and evaluate its efficacy in attaining various concentration thresholds, including those recommended in US and European guidelines. In total, 447 CXM measurements were acquired in 50 patients. A two-compartment model best fit the data, with total body weight and creatinine clearance determining interpatient variability in the central and peripheral volumes of distribution, and in elimination clearance, respectively. Using our optimized dosing regimen, different dosing schemes adapted to body weight and renal function were calculated to attain total concentration thresholds ranging from 12 to 96 mg/liter. Our simulations showed that the dosing regimens recommended in US and European guidelines failed to maintain concentrations above 48 mg/liter. Our individualized dosing strategy was capable of ensuring therapeutic CXM concentrations conforming to each target threshold. Our model yielded an optimized CXM dosing regimen adapted to body weight and renal function, and sustaining therapeutic concentrations consistent with each desired threshold. The optimal target concentration and necessary duration of its maintenance in cardiac surgery still remain unclear.

KEYWORDS cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, antibiotic prophylaxis, pharmacokinetics, cefuroxime

Severe postoperative infections constitute a common complication following cardiac surgery under cardiopulmonary bypass (CPB). The incidence of surgical site infections (SSI) of the sternum after coronary artery bypass graft (CABG) procedures ranges from 0.9% to 20% (1). Deep sternal infections, such as mediastinitis, occur with an incidence of 1% to 2% and are correlated with a mortality rate ranging from 22% to 34% (1–3). Cefuroxime (CXM), a second-generation cephalosporin, is one of the first-line antibiotics recommended for the prevention of SSI in cardiac surgery (4, 5), manifesting good tissue penetration and low toxicity (6). Its spectrum of effective antimicrobial activity covers the most common microbiological pathogens responsible for wound

Citation Lanoiselée J, Zufferey PJ, Hodin S, Tamisier N, Gergelé L, Palao JC, Campisi S, Molliex S, Morel J, Delavenne X, Ollier E. 2020. Pharmacokinetic model for cefuroxime dosing during cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Antimicrob Agents Chemother* 64:e01687-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01687-20>.

Copyright © 2020 American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Address correspondence to J. Lanoiselée, julien.lanoiselee@chu-st-etienne.fr.

Received 5 August 2020

Returned for modification 26 August 2020

Accepted 24 September 2020

Accepted manuscript posted online 5 October 2020

Published 17 November 2020

TABLE 1 Baseline patient characteristics

Patient characteristic ^a	Number or mean (range)
Age (yrs)	66 (36–81)
Sex	
Male	38
Female	12
Total body wt (kg)	80 (40–133)
BMI (kg/m ²)	27 (19–52)
CrCl ml/min)	80 (34–146)
ASA physical status	
I	1
II	18
III	25
IV	6
CPB time (min)	128 (45–263)

^aBMI, body mass index; CrCl, creatinine clearance according to the Cockcroft-Gault formula; CPB, cardiopulmonary bypass; ASA, American Society of Anaesthesiologists.

infections, namely, coagulase-negative staphylococci or *Staphylococcus aureus* (60 to 80% of isolates) and aerobic Gram-negative rods (7). Emergence of resistant *Staphylococcus aureus* have resulted in guidelines for systematic methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) screening and use of vancomycin for antibiotic prophylaxis in cases of positivity. However, the CXM dosing regimens commonly used in cardiac surgery involving CPB appear to be incapable of maintaining plasma concentrations above the therapeutic target throughout the intraoperative period in more than half the patients receiving this antibiotic prophylaxis (8–10). As a result, various alternative dosing regimens have been proposed for CXM administration, but these were all developed empirically. For example, US guidelines recommend a 1,500 mg injection every 4 h up to 24 h postoperation, whereas European guidelines advocate a 1,500 mg injection every 140 min up to 24 h postoperation. It is still unknown whether these regimens are optimal for achieving therapeutic concentrations throughout surgery and which factors are responsible for CXM pharmacokinetic (PK) variability. There is evidence to suggest that CXM administration should be adjusted to patients' renal function (11), but it is unclear if CXM administration should be adjusted to weight, particularly in obese patients (9).

Several population PK studies have been conducted to explain CXM variability, predict CXM concentrations, and propose an optimized dosing regimen for CXM in the context of cardiac surgery under CPB. However, these were either conducted in pediatric populations (12, 13), limited by the small number of patients included (8–10, 14–16), or the characteristics of the sample population made it unlikely to see an effect of weight on CXM exposure. The aim of this study was to conduct a population analysis of CXM PK in adult patients undergoing cardiac surgery under CPB and investigate, using PK simulations, the ability of an optimized dosing regimen to maintain therapeutic concentrations of CXM throughout surgery.

RESULTS

Patients and data sampled. Fifty subjects were included in the study, with a mean age of 66 years (range 36 to 81), mean total body weight of 80 kg (range 40 to 133), and a mean creatinine clearance (CrCl) according to the Cockcroft-Gault (C&G) formula of 80 ml/min (range 34 to 146). Nine patients presented moderate renal impairment (CrCl 30 to 60 ml/min). Eleven patients were obese (body mass index [BMI] > 30 kg/m²). Four patients (8%) experienced SSI (early infective endocarditis in three patients and superficial SSI in one patient). Patient characteristics are detailed in Table 1. A total of 447 CXM concentrations were measured for the PK analysis, corresponding to a mean of nine measurements per subject distributed from 0.5 to 8.6 h after the first CXM administration.

TABLE 2 Estimates of population parameters for model building

Parameter ^a	Estimate (% RSE) ^a	
	Model 1 ^b	Model 2 ^b
CL (liter/h) = $\Theta 1 \times (\text{CrCl}/80)^{\Theta 2}$		
$\Theta 1$	5.83 (4.98)	5.94 (4.49)
$\Theta 2$	0	0.36 (37.5)
Vc (liter) = $\Theta 3 \times (\text{TBW}/80)^{\Theta 4}$		
$\Theta 3$	4.71 (13.1)	4.97 (12.2)
$\Theta 4$	0	0.79 (63.1)
Q (liter/h)	25.1 (14)	25.1 (13.8)
Vp (liter) = $\Theta 5 \times (\text{TBW}/80)^{\Theta 6}$		
$\Theta 5$	9.21 (6.41)	9.01 (5.94)
$\Theta 6$	0	0.7 (37.2)
Ω_{CL} (%)	32 (11.5)	28 (11.6)
Ω_{Vc} (%)	58 (18.8)	53 (19)
Ω_{Q} (%)	68 (18)	66 (18.6)
Ω_{Vp} (%)	26 (26)	19 (38.5)
Proportional residual variance (%)	16 (9.76)	16 (9.62)
BIC	3,932.68	3,921.86

^aRSE, relative standard error; CL, clearance; TBW: total body weight (kg); Vc, central volume of distribution; Vp, peripheral volume of distribution; Q, intercompartmental clearance; CrCl, creatinine clearance (ml/min) according to the Cockcroft-Gault formula, BIC, Bayesian information criteria.

^bModel 1: model without covariates; model 2: final model including covariates.

Population PK model. CXM concentrations were best described by a two-compartment model. Interpatient variability was estimated for the following PK parameters: elimination clearance (CL), volume of the central compartment (Vc), intercompartmental clearance (Q), and volume of the peripheral compartment (Vp). A proportional error model best described residual variability.

With regard to the covariates investigated, interpatient variability for parameters Vc and Vp was best explained by total body weight, while interpatient variability for the CL parameter was best explained by CrCl according to the C&G formula. Table 2 presents the PK parameter estimates for the model. Interpatient variability in Vc, Vp, and CL in the final model decreased by 9%, 27%, and 12.5%, respectively, after covariate inclusion compared to the initial values estimated by the model in the absence of covariates. Inclusion of the covariates resulted in a 10.82 point reduction in the Bayesian information criterion (BIC).

The prediction-corrected visual predictive check (VPC) showed that the observed data were fully included in the 90% prediction interval of the simulated data, indicating a good predictive capacity of the model (Fig. 1). The goodness of fit plots showed no apparent bias in model prediction (Fig. 2).

PK simulations. Using the formulae specified in the Materials and Methods section and estimates of the population PK parameters, we developed different dosing regimens adapted to body weight and renal function to maintain total CXM concentration above various target levels ranging from 12 to 96 mg/liter. Figure 3 displays graphs illustrating the optimized dosing regimen estimated by our model to maintain total CXM concentrations above 48 mg/liter throughout antibiotic prophylaxis for 80% of patients. The graphs indicate that the required loading dose increases with increasing body weight and that the maintenance dose decreases with renal impairment.

We then investigated the capacity of the dosing regimens recommended in US and European guidelines, as well as that of our proposed regimens, to maintain total CXM concentrations above different threshold values ranging from 12 to 96 mg/liter. Table 3 presents for each regimen the median duration for which CXM concentration remained above the desired threshold with 24-h antibiotic prophylaxis and Table 4 presents the total CXM dose administered over 24 h. Our simulations showed that the

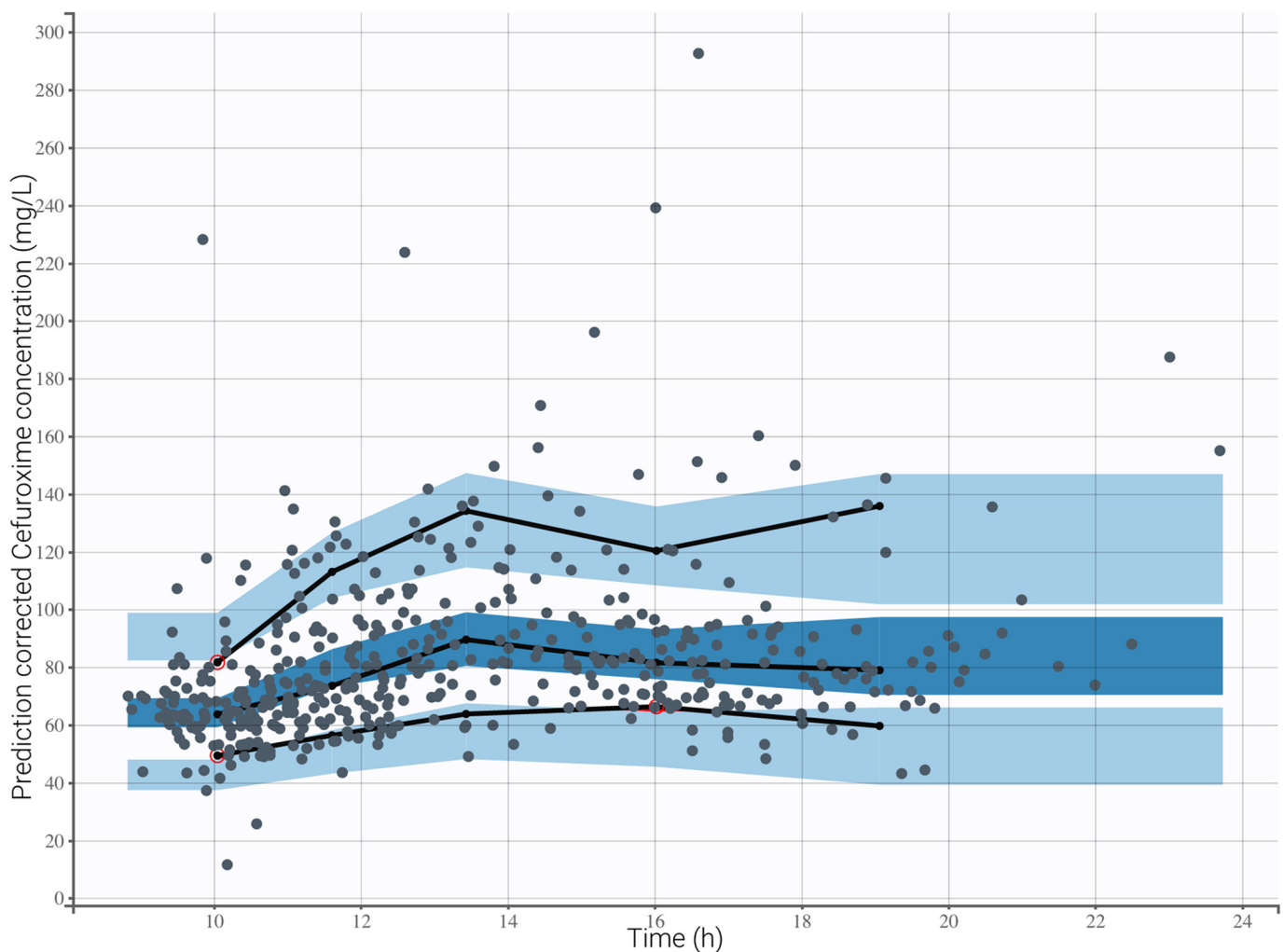


FIG 1 Prediction-corrected visual predictive check for the pharmacokinetic model. The 5th, 50th, and 95th prediction intervals from the simulated concentrations of CXM are plotted against time, with the observed data superimposed.

CXM dosing regimen recommended in US guidelines is sufficient to maintain concentrations up to 24 mg/liter ($2\times$ MIC), and that the regimen recommended in European guidelines is sufficient to maintain concentrations up to 48 mg/liter ($4\times$ MIC), with the regimen advocated in European guidelines being more effective owing to the higher doses used. In contrast, for target concentrations above 48 mg/liter, the regimens recommended in US and European guidelines both failed to reach the threshold concentrations. PK simulations using our model show that our individualized dosing strategy was capable of maintaining therapeutic CXM concentrations above each of the target threshold values considered.

Figure 4 shows CXM concentration-time courses in the simulated population based on the dosing regimens advocated in US and European guidelines and on our optimized intermittent and continuous dosing regimens designed to maintain total CXM concentrations above 48 mg/liter. With the optimized regimens, the administered dose was individually adapted to patients' total body weight (TBW) and CrCl. For the average patient of the study with a TBW of 80 kg and a CrCl according to the C&G formula of 80 ml/min, the CXM rounded doses provided by our model were a 900 mg loading dose followed by additional 1,200 mg boluses every 2 h for the optimized intermittent dosing regimen, and a 900 mg loading dose followed by an additional continuous infusion of 400 mg/h for the optimized continuous dosing regimen. These curves show that our dosing regimen was capable of maintaining therapeutic concentrations above the target level throughout antibiotic prophylaxis.

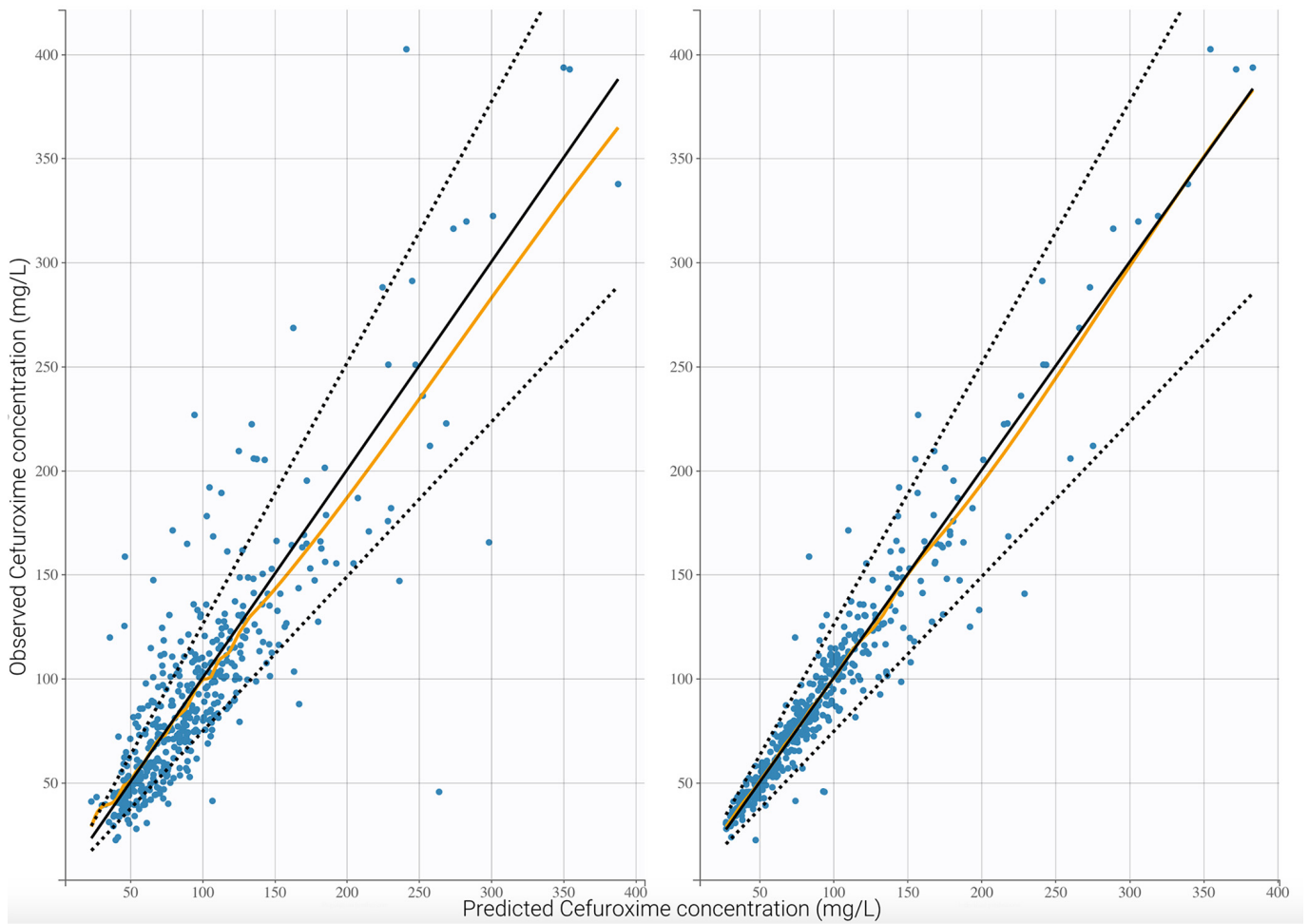


FIG 2 Goodness of fit plots. The black line represents the identity line, the orange line represents the regression line.

DISCUSSION

We conducted a population PK study to quantify CXM exposure in adult patients undergoing cardiac surgery and to propose a dosing regimen capable of maintaining therapeutic concentrations.

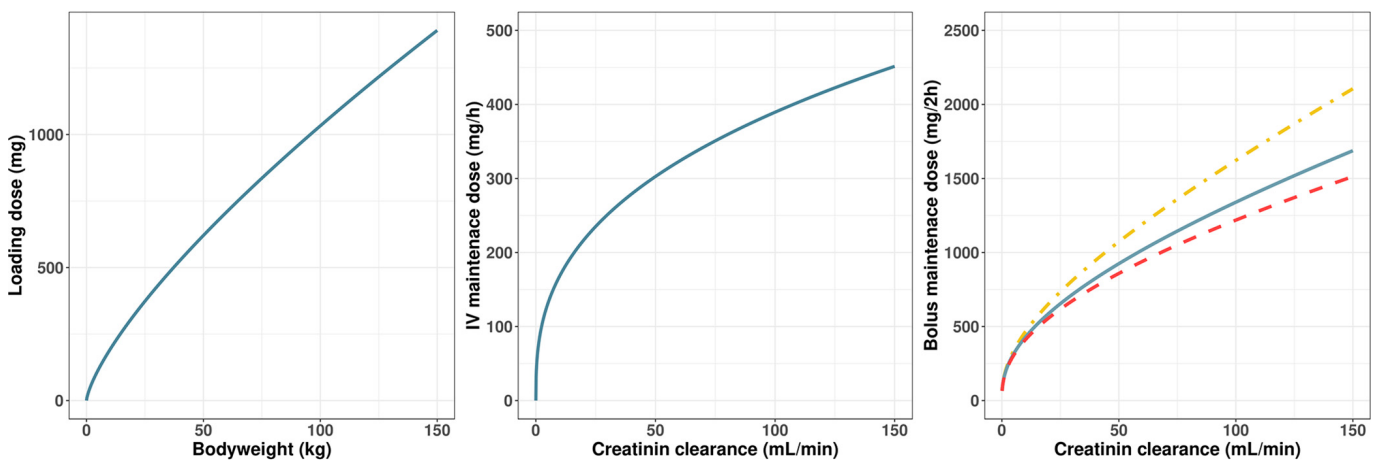


FIG 3 Optimized dosing regimen estimated to obtain total CXM concentrations above 48 mg/liter. Loading dose depended on body weight and continuous maintenance dose depended on creatinine clearance. Intermittent bolus maintenance dose depended on creatinine clearance and body weight (yellow dashed line: patient weighing 50 kg; solid blue line: patient weighing 80 kg; red dashed line: patient weighing 110 kg). The loading dose increased with increasing body weight, the maintenance dose decreased with renal impairment.

TABLE 3 Estimated times above the threshold value for each target concentration threshold using PK simulations with different dosing regimens

Target total plasma concn threshold (mg/liter)	Time above threshold during 24 h, median (IQR) ^{a,b}			
	US guidelines	European guidelines	Optimized dosing regimen (intermittent bolus injections)	Optimized dosing regimen (continuous infusion)
12	24.0 (24.0–24.0)	24.0 (24.0–24.0)	24.0 (20.76–24.0)	24.0 (21.70–24.0)
24	23.0 (17.5–24.0)	24.0 (24.0–24.0)	24.0 (20.76–24.0)	24.0 (21.70–24.0)
36	16.9 (12.1–22.2)	23.9 (23.1–24.0)	24.0 (20.76–24.0)	24.0 (21.70–24.0)
48	12.2 (8.5–17.0)	22.9 (19.6–23.6)	24.0 (20.76–24.0)	24.0 (21.70–24.0)
60	8.7 (5.8–12.7)	21.3 (14.9–22.8)	24.0 (20.76–24.0)	24.0 (21.70–24.0)
72	6.0 (3.9–9.3)	17.4 (11.2–21.7)	24.0 (20.76–24.0)	24.0 (21.70–24.0)
84	4.1 (2.7–6.8)	13.5 (8.5–19.9)	24.0 (20.76–24.0)	24.0 (21.70–24.0)
96	2.9 (1.9–4.8)	10.4 (6.3–16.5)	24.0 (20.76–24.0)	24.0 (21.70–24.0)

^aIQR, interquartile range.^bFor the optimized dosing regimens, the time above threshold was the same for each threshold value owing to PK linearity and adjustment of the dosing according to the target threshold.

Our final model was a two-compartment model with total body weight best describing interpatient variability in the volume of distribution, and creatinine clearance best describing interpatient variability in clearance. The PK parameter values estimated in our model were in accordance with the results of a previous PK parametric study conducted with CXM in adult patients undergoing cardiac surgery (11).

However, estimation of the elimination clearance in our study was likely more accurate owing to the larger number of patients included, the number of CXM concentrations measured, and the higher proportion of subjects with renal impairment (18%). Moreover, our study was the first population PK study to identify the effect of weight on CXM concentrations. This can be explained by the inclusion of patients with extreme body weights in our study (range 40 to 133 kg with 22% of patients with BMI > 30 kg/m²), permitting a robust and accurate estimation of the PK parameters in our model.

Our model generated an optimized dosing regimen by taking into account certain parameters implicated in PK variability, corresponding to the covariates included our final model (TBW and CrCl). The simulations showed that our proposed CXM dosing regimens, administered either as intermittent bolus injections or as a continuous infusion, provided sustained therapeutic concentrations consistent with each desired threshold value. Lower total doses were necessary with the continuous infusion regimen compared to the intermittent bolus injections (9 g over 24 h for a target defined as 4× MIC throughout antibiotic prophylaxis versus 15 g over 24 h). This is in accordance with recent data (17). Our simulations (Fig. 4) indicated that European guidelines fit better than the US guidelines, and were similar to our optimized intermittent dosing regimen to target a 48 mg/liter concentration threshold. However, the optimized regimen can provide an adjustment to extreme values of creatinine clear-

TABLE 4 Total cefuroxime dose received for each target concentration threshold using PK simulations with different dosing regimens

Target total plasma concn threshold (mg/liter)	Total CXM dose (g) received over 24 h (median, IQR) ^a			
	US guidelines	European guidelines	Optimized dosing regimen (intermittent bolus injections)	Optimized dosing regimen (continuous infusion)
12	9.0	16.5	3.7 (3.3–4.1)	2.3 (2.1–2.5)
24	9.0	16.5	7.3 (6.7–8.2)	4.7 (4.3–4.9)
36	9.0	16.5	11.0 (10.0–12.3)	7.0 (6.4–7.4)
48	9.0	16.5	14.7 (13.3–16.3)	9.3 (8.6–9.9)
60	9.0	16.5	18.4 (16.7–20.4)	11.7 (10.7–12.3)
72	9.0	16.5	22.0 (20.0–24.5)	14.0 (12.9–14.8)
84	9.0	16.5	25.7 (23.3–28.6)	16.4 (15.0–17.2)
96	9.0	16.5	29.4 (26.6–32.7)	18.7 (17.1–19.7)

^aIQR, interquartile range.

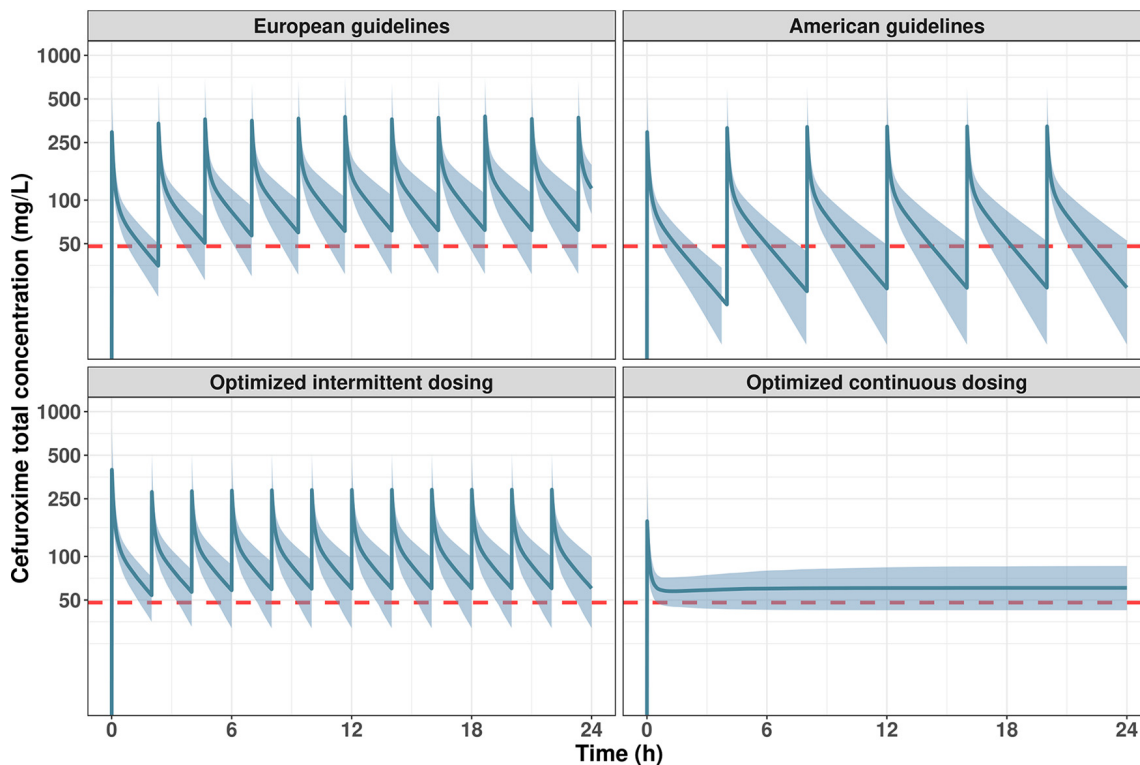


FIG 4 Concentration-time courses of CXM in the simulated population based on the dosing regimen recommended in US guidelines (1,500 mg every 4 h), European guidelines (1,500 mg every 140 min), and the optimized dosing regimens designed to maintain total CXM concentrations above 48 mg/liter. The optimized regimens were given either as an intermittent administration or as a continuous administration. Blue solid lines correspond to the mean CXM concentrations. Blue shaded areas correspond to the 95% prediction interval.

ance and total body weight, and is more convenient (bolus every 2 h versus 140 min). Thus, the optimized regimen can avoid over dosing in cases of renal insufficiency or under dosing in cases of severe obesity. It can also provide an individualized dosing if the target threshold was to be changed.

In our study, we evaluated attainment of various total concentration thresholds ranging from 12 to 96 mg/liter. Based on the results of *in vitro* studies, the maximum bactericidal effect of beta-lactam antibiotics is obtained at 4- to 8-fold their MIC against the target bacteria (18, 19). The most common pathogens responsible for wound infections after cardiac surgery are coagulase-negative staphylococci and *Staphylococcus aureus* (7), with the MIC of CXM against these bacteria being 8 mg/liter (8). Unbound CXM is the active form with regard to antimicrobial effect, and the MIC is based on this form. Multiplication of this MIC by a factor of 4 gives a concentration threshold of 32 mg/liter with regard to free CXM, equivalent to 48 mg/liter in terms of total CXM concentrations when you take into account a protein binding rate of 33% (20). This threshold concentration has already been used in PK and PK/PD studies to investigate the efficacy of CXM prophylaxis in cardiac surgery and is known to allow good bone penetration of the antibiotic (21, 22). Nevertheless, some authors have chosen different efficacy thresholds, ranging from 2 to 64 mg/liter based on unbound concentrations (8, 9, 11–14, 16, 23). Alqahtani et al. performed a PK/PD analysis of CXM prophylaxis in cardiac surgery using MIC as an outcome for CXM efficacy (11). However, *in fine*, the relationship between CXM concentrations and the incidence of postoperative infections after cardiac surgery has never been demonstrated. Moreover, it is not known whether the efficacy threshold for antibiotic prophylaxis should be the same as for antibiotic treatment. In addition, use of an efficacy threshold corresponding to 4 to 8 times the MIC is based principally on a citation in a minireview concerning the effect of beta-lactam antibiotics on Gram-negative bacilli (18). Reaching an 8× MIC target

could lead to high exposures, especially if the intermittent optimized dosing regimen is used. Aiming for lower thresholds, such as $4\times$ MIC, could avoid overdosing and antibiotic neurotoxicity. A PK/PD analysis needs to be conducted to evaluate the relationship between CXM concentrations and postoperative infections.

We showed that our dosing strategy was capable of maintaining CXM concentrations above the desired target. However, the optimal duration of CXM prophylaxis is still unclear. CXM is known to be a time-dependent antibiotic (24), and various durations of its use have been proposed for cardiac surgery, ranging from the perioperative period up to 80 h postoperation. Data suggest that the longer time above the MIC, the better the outcome in infected patients (25). Yet a relationship between the duration of prophylactic CXM administration and the incidence of postoperative infections has never been demonstrated.

Another limitation of this study is that we performed CXM measurements only during CPB, so we could not evaluate CPB in our covariate analysis and could not identify CPB as a factor capable of explaining CXM PK variability. However, in a previous study, CPB was not shown to affect CXM concentrations (26). Moreover, Aalbers et al. evaluated the effect of CPB on CXM concentrations during CABG (9), reporting that PK parameters remained unchanged during CPB compared to values recorded before CPB, with no hemodilution effect. These authors concluded that the use of CPB during CABG was not a significant covariate in terms of explaining CXM PK variability and that CPB did not necessitate any dosing modification. In consequence, CXM doses for antibiotic prophylaxis in cardiac surgery do not need be adjusted in the context of CPB.

We did not measure unbound drug concentrations in this study. Instead, we measured total CXM concentrations and calculated free serum concentrations according to the published value of the unbound fraction (20). Previous studies have shown that the use of this strategy is acceptable for drugs with low to moderate levels of protein binding, such as CXM (27).

In conclusion, we developed a PK model of CXM for patients undergoing cardiac surgery under CPB, with TBW and CrCl identified as factors affecting CXM exposure. Our PK simulations showed that our dosing strategies were better than those recommended in current guidelines in terms of maintaining bactericidal concentrations of CXM against the pathogens most frequently encountered in cardiac surgery. Yet the optimal CXM concentration to target and the period of time during which this concentration should be maintained for antibiotic prophylaxis remain unclear. A PK/PD study needs to be conducted to evaluate the relationship between CXM exposure and postoperative infections after cardiac surgery.

MATERIALS AND METHODS

Patients. This prospective, open-label, observational, routine medical care clinical study was conducted in the teaching hospital of Saint Etienne, France following approval of the study protocol by the hospital Ethics Committee (Institutional Review Board number IRBN012016/CHUSTE) [28]). The need for informed written consent was waived by the Ethics Committee on the understanding that the study did not require any supplementary procedure compared with standard care. All consecutive patients undergoing cardiac surgery under CPB from February to April 2016 were included if they were over 18 years old and were scheduled to receive CXM for antibiotic prophylaxis. Every subject was screened for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Patients diagnosed with MRSA were decolonized with mupirocin and chlorhexidine and were excluded from the study because they received vancomycin for antibiotic prophylaxis.

Study protocol. Anesthesia was conducted according to the institutional standards of care in cardiac surgery. CXM was administered according to the French guidelines for antibiotic prophylaxis in patients undergoing cardiac surgery (29). Subjects received a direct intravenous bolus injection of 1,500 mg of CXM at anesthesia induction, followed by a 750 mg bolus at CPB priming and then a further 750 mg bolus every 2 h until surgical skin closure. The priming volume used for CPB was standardized at 1,500 ml, consisting of 1,000 ml crystalloid solution and 500 ml hydroxyethyl starch solution (Voluven, Fresenius Kabi, France). A nonpulsatile pump flow was maintained at a rate ranging from 2.0 to 2.4 liters/min/m². Myocardial protection was ensured either by use of a cold cardioplegic solution (Custodiol; Eusa Pharma, Limonest, France) or by normothermic blood cardioplegia. Anticoagulation during CPB was ensured with unfractionated heparin (UFH, Panpharma, Fougères, France) and monitored by repeated blood measurements of the activated clotting time (ACT). Patient blood management with regard to blood product transfusion was accomplished according to the international standards of care applicable to cardiac surgery (30).

Sample collection and drug assay. Blood samples for CXM concentration measurements were drawn into EDTA-containing blood collection tubes via a radial artery catheter during CPB every time a blood sample for ACT measurement was required. The samples were stored at -80°C until analysis. Total plasma CXM concentrations were measured using an Acquity ultra performance liquid chromatography (UPLC) system coupled with a Xevo TQD triple quadrupole mass spectrometer (Waters, Saint-Quentin-en-Yvelines, France). The analyses were performed in negative ionization mode both for CXM in plasma samples (mass/charge [m/z] 423.17 \rightarrow 207.07) and for the internal standard ($[^2\text{H}_3]$ -CXM; m/z 426.2 \rightarrow 321.08). The mobile phase was a mixture of (A) 0.1% formic acid in water and (B) 0.1% formic acid in acetonitrile, applied as a gradient to a BEH C_{18} column (50 mm \times 2.1 mm \times 1.7 μm) (Waters). Samples were prepared by dilution of 50 μl of the plasma sample with 300 μl of $[^2\text{H}_3]$ -CXM in methanol. The method was linear over the concentration range of 5 to 200 mg/liter. The lower limit of quantification was 5 mg/liter. The inter- and intraday precisions were evaluated at three quality control levels and the coefficients of variation were under 10%.

Model development and evaluation. Data were analyzed using MONOLIX modeling software (version 4.3, release 3, Lixoft). CXM concentrations were analyzed using the following nonlinear mixed-effect model framework:

$$\text{Obs}_{ij} = F(t_{ij}, \phi_i) + (a + b \times F(t_{ij}, \phi_i)) \times \varepsilon_{ij} \quad (1)$$

where Obs_{ij} denotes the observed data measured for patient i at time j ; the function $F(t_{ij}, \phi_i)$ corresponds to the concentration predicted by the model for patient i at time j with individual PK parameters ϕ_i , parameters a and b being the constant and proportional components, respectively, of the error model with $\varepsilon_{ij} \sim N(0, 1)$.

We used the stochastic approximation expectation maximization algorithm to estimate the maximum likelihood of the model (31). The model parameters were assumed to be log-normally distributed. The model was built according to a stepwise procedure, with initial identification of the best structural model for CXM PK, in the absence of covariates, by estimation based on 1-, 2-, and 3-compartment PK models.

We then evaluated the effect of covariates on CXM exposure. The covariates tested were selected according to the chemical and pharmacological properties of CXM (32). They included age, various body size descriptors such as total body weight (TBW), body mass index (BMI), and lean body weight (LBW), then creatinine clearance (CrCl) according to the Cockcroft-Gault (C&G) formula (33), sex, and ASA score. Covariates were tested using a stepwise procedure, and were kept in the model if they improved the goodness of fit, reduced interindividual variability, and decreased the Bayesian information criteria (BIC) in comparison to the previous model. Covariates were tested with allometric scaling according to the following equation (using clearance [CL] as an example):

$$Cl_i = Cl_{POP} \times \left(\frac{CrCL_i}{80} \right)^{\theta_{CrCl}} \times e^{\eta_i} \quad (2)$$

where Cl_i and $CrCL_i$ are the individual values of CL and CrCL, respectively, for patient i , Cl_{POP} is the estimated typical population value of CL, θ_{CrCl} is the estimated effect factor for CrCL, and η_i is the random effect for patient i , assumed to be normally distributed with a mean of zero and a variance equal to ω_{CrCl}^2 ($N[0, \omega_{CrCl}^2]$).

Model evaluation and selection were based on inspection of the prediction-corrected visual predictive check (pred-corrected VPC) and the goodness of fit, using the data set used to build the model. The pred-corrected VPC was obtained by generating 1,000 simulations of the subject's PK parameters using the final model. The capacity of the model to predict the observed data was evaluated by comparing the distribution of the simulated concentrations with the observations. The goodness of fit was determined by plotting the observed values versus the population predictions of the model, the normalized prediction distribution errors (NPDE) versus time, and the NPDE versus predictions (34).

Optimized dosing regimen. Unbound plasma CXM is the active form in terms of antibiotic effect. As we measured total plasma CXM concentrations, we took into account a 33% rate of protein binding when calculating concentration thresholds on the basis of total plasma concentrations (20). The MIC of CXM for the most common bacteria responsible for wound infections after cardiac surgery is acknowledged to be 8 mg/liter (7, 8). We evaluated unbound concentration thresholds ranging from 1 to 8 times the MIC (8 mg/liter to 64 mg/liter with respect to free CXM concentrations, equivalent to 12 mg/liter to 96 mg/liter in terms of total CXM concentrations). For each threshold, we evaluated the efficacy of different regimens of intravenous CXM administration in maintaining plasma concentrations above the desired targets for 24 h. The regimens tested were: (i) the regimen defined in US guidelines (1,500 mg every 4 h); (ii) the regimen defined in European guidelines (1,500 mg every 140 min); and (iii) two individualized regimens derived from our PK model, comprising continuous infusion of CXM preceded by a loading dose and intermittent CXM administration.

Ideally, optimization of the CXM dosing regimen would necessitate the estimation of individual pharmacokinetic parameters using a Bayesian estimation procedure. In this work, individualization is not possible as it would necessitate quantifying CXM concentration during the surgery, which is not realistic in practice. Without doing Bayesian individualization, it is only possible to calculate doses based on covariate-adjusted typical values. However, this would not guarantee that most of the subjects would be adequately exposed. For example, if covariate-adjusted typical value of the clearance is used to calculate an infusion rate, this rate would only be sufficient to maintain the CXM concentration in 50% of the subjects with the same covariate level. This is due to the unexplained intersubject variability. Therefore, the proposed optimized dosing regimen includes a scaling factor in order to ensure that the target is reached for a desired percentage of subjects (greater than 50%).

For both individualized regimens, the loading dose (LD) required to achieve the desired plasma CXM target concentration (TC) was calculated using the following equation (35):

$$LD = (V_C \times e^{\omega_{V_C} \times \kappa} + V_p \times e^{\omega_{V_p} \times \kappa}) \times TC \quad (3)$$

Where V_C and V_p correspond to covariate-adjusted typical values (TV) of the central and peripheral volumes of distribution, respectively. Parameters ω_{V_C} and ω_{V_p} , respectively, correspond to the standard deviation of the random effects of V_C and V_p parameters. The constant κ corresponds to a correction factor that allows interindividual variability to be taken into account. This correction factor constrains the loading dose to be adequate in terms of target concentration achievement for a desired percentage of patients. As random effects (η) are supposed to follow a normal distribution, the constant κ corresponds to the quantile of the normal distribution, including the desired percentage of patients. For example, if we want a loading dose that is adequate for at least 50% of patients, κ will be equal to 0. If we want a loading dose that is adequate for at least 80% of patients, κ will be equal to 0.84. The latter value is employed in the following sections of this article.

For the continuous infusion regimen, the maintenance dose (MD) was calculated using the equation:

$$MD_{Infusion} = CL \times TC \times e^{\omega_{Cl} \times \kappa} \quad (4)$$

Where CL corresponds to the covariate-adjusted typical values of clearance parameters and κ denotes the correction factor as explained above.

For the intermittent dosing regimen, the maintenance bolus dose was determined using the following equation:

$$MD_{Bolus} = \frac{TC}{C_{1mg}(TV, \tau)} \quad (5)$$

The quantity $C_{1mg}(TV, \tau)$ corresponds to the concentration obtained at time τ after injection of a 1 mg bolus at steady state assuming an interdose interval of τ h. The vector TV corresponds to the covariate-adjusted typical values of the PK parameters:

$$TV = (V_C \times e^{\omega_{V_C} \times \kappa}, V_p \times e^{\omega_{V_p} \times \kappa}, Q, CL \times e^{\omega_{Cl} \times \kappa}) \quad (6)$$

PK simulations. Finally, we performed simulations using the main CXM dosing regimens proposed for cardiac surgery, to evaluate whether their use would maintain total CXM plasma concentrations above the therapeutic target value throughout surgery. Time above the CXM concentration threshold was estimated by simulation using the Monte Carlo method with R software (version 3.2.2) based on our population PK model. In order to incorporate realistic patient characteristics into our simulations, we integrated the TBW and CrCl values of 255 consecutive patients who had undergone cardiac surgery in the teaching hospital of Saint Etienne from February to July 2017. PK profiles (1,000) were generated according the patient characteristics of this population. Then, we performed simulations using our optimized dosing regimen to evaluate its ability to reach target concentrations.

Graphs of the results were generated by means of R software (version 3.2.2) using the ggplot2 package (version 2.1.0).

ACKNOWLEDGMENTS

No specific funding has been received.
We declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H. 2001. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 20:1168–1175. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)00991-5](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)00991-5).
- Hollenbeak CS, Murphy DM, Koenig S, Woodward RS, Dunagan WC, Fraser VJ. 2000. The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 118:397–402. <https://doi.org/10.1378/chest.118.2.397>.
- Sarr MG, Gott VL, Townsend TR. 1984. Mediastinal infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 38:415–423. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(10\)62300-4](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(10)62300-4).
- Finkelstein R, Rabino G, Mashiach T, Bar-El Y, Adler Z, Kertzman V, Cohen O, Milo S. 2014. Effect of preoperative antibiotic prophylaxis on surgical site infections complicating cardiac surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:69–74. <https://doi.org/10.1086/674386>.
- Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, Jacobs M, Fernando H, Bridges C, Workforce on Evidence-Based Medicine, Society of Thoracic Surgeons. 2007. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: antibiotic choice. *Ann Thorac Surg* 83:1569–1576. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.09.046>.
- Lador A, Nasir H, Mansur N, Sharoni E, Biderman P, Leibovici L, Paul M. 2012. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67:541–550. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr470>.
- Goh SSC. 2017. Post-sternotomy mediastinitis in the modern era. *J Card Surg* 32:556–566. <https://doi.org/10.1111/jocs.13189>.
- Bertholee D, ter Horst PG, Hijmering ML, Spanjersberg AJ, Hospes W, Wilffert B. 2013. Blood concentrations of cefuroxime in cardiopulmonary bypass surgery. *Int J Clin Pharm* 35:798–804. <https://doi.org/10.1007/s11096-013-9810-z>.
- Aalbers M, ter Horst PG, Hospes W, Hijmering ML, Spanjersberg AJ. 2015. Targeting cefuroxime plasma concentrations during coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Int J Clin Pharm* 37:592–598. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0101-8>.
- Nascimento JW, Carmona MJ, Strabelli TM, Auler JO, Jr, Santos SR. 2005. Systemic availability of prophylactic cefuroxime in patients submitted to coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *J Hosp Infect* 59:299–303. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.10.004>.
- Alqahtani SA, Alsultan AS, Alqattan HM, Eldemerdash A, Albacker TB. 2018. Population pharmacokinetic model-based evaluation of standard dosing regimens for cefuroxime used in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e02241-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02241-17>.
- Gertler R, Gruber M, Wiesner G, Grassin-Delyle S, Urien S, Tassani-Prell P, Martin K. 2018. Pharmacokinetics of cefuroxime in infants and neonates

- undergoing cardiac surgery. *Br J Clin Pharmacol* 84:2020–2028. <https://doi.org/10.1111/bcp.13632>.
13. Knoderer CA, Saft SA, Walker SG, Rodefeld MD, Turrentine MW, Brown JW, Healy DP, Sowinski KM. 2011. Cefuroxime pharmacokinetics in pediatric cardiovascular surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25:425–430. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.07.022>.
 14. Mand'ak J, Pojar M, Malakova J, Lonsk V, Palicka V, Zivný P. 2007. Tissue and plasma concentrations of cephuroxime during cardiac surgery in cardiopulmonary bypass—a microdialysis study. *Perfusion* 22:129–136. <https://doi.org/10.1177/0267659107080116>.
 15. Nascimento JW, Carmona MJ, Strabelli TM, Auler JO, Jr, Santos SR. 2007. Perioperative cefuroxime pharmacokinetics in cardiac surgery. *Clinics (Sao Paulo)* 62:257–260. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322007000300009>.
 16. Pojar M, Mandak J, Malakova J, Jokesova I. 2008. Tissue and plasma concentrations of antibiotic during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass—microdialysis study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 152:139–145. <https://doi.org/10.5507/bp.2008.022>.
 17. Skhirtladze-Dworschak K, Hutschala D, Reining G, Dittrich P, Bartunek A, Dworschak M, Tschernko EM. 2019. Cefuroxime plasma and tissue concentrations in patients undergoing elective cardiac surgery: continuous vs bolus application. A pilot study. *Br J Clin Pharmacol* 85:818–826. <https://doi.org/10.1111/bcp.13865>.
 18. Craig WA, Ebert SC. 1992. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 36:2577–2583. <https://doi.org/10.1128/aac.36.12.2577>.
 19. Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craig WA. 1981. Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis* 3:28–37. <https://doi.org/10.1093/clinids/3.1.28>.
 20. Foord RD. 1976. Cefuroxime: human pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 9:741–747. <https://doi.org/10.1128/aac.9.5.741>.
 21. Leigh DA, Marriner J, Nisbet D, Powell HD, Church JC, Wise K. 1982. Bone concentrations of cefuroxime and cefamandole in the femoral head in 96 patients undergoing total hip replacement surgery. *J Antimicrob Chemother* 9:303–311. <https://doi.org/10.1093/jac/9.4.303>.
 22. Cain TJ, Jones GT, Woods P. 1987. Bone levels of cephadrine and cefuroxime after intravenous administration in patients undergoing total hip replacement. *Int Orthop* 11:61–63. <https://doi.org/10.1007/BF00266059>.
 23. Rimmler C, Lanckohr C, Akamp C, Horn D, Fobker M, Wiebe K, Redwan B, Ellger B, Koeck R, Hempel G. 2019. Physiologically based pharmacokinetic evaluation of cefuroxime in perioperative antibiotic prophylaxis. *Br J Clin Pharmacol* 85:2864–2877. <https://doi.org/10.1111/bcp.14121>.
 24. Jacobs MR. 2001. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 7:589–596. <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x>.
 25. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen K-M, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J, Roberts JA, Lipman J, Starr T, Wallis SC, Paul SK, Margarit Ribas A, De Waele JJ, De Crop L, Spapen H, Wauters J, Dugernier T, Jorens P, Dapper I, De Backer D, Taccone FS, Rello J, Ruano L, Afonso E, Alvarez-Lerma F, Gracia-Arnillas MP, Fernandez F, Feijoo N, Barolet N, Rovira A, Garro P, Colon D, Castillo C, Fernado J, Lopez MJ, Fernandez JL, Arribas AM, Teja JL, Ots E, Carlos Montejó J, Catalan M, DALI Study, et al. 2014. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58:1072–1083. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu027>.
 26. Ferreira F, Santos S, Nascimento J, Strabelli T, Carmona M. 2012. Influence of cardiopulmonary bypass on cefuroxime plasma concentration and pharmacokinetics in patients undergoing coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 42:300–305. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr319>.
 27. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, Roberts JA. 2013. Protein binding of beta-lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother* 57:6165–6170. <https://doi.org/10.1128/AAC.00951-13>.
 28. Toulouse E, Maseguin C, Lafont B, McGurk G, Harbonn A, Roberts JA, Granier S, Dupeyron A, Bazin JE. 2018. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med* 37:607–614. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.10.013>.
 29. Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, Leone M, Lepape A, Mimos O, Montravers P, Pourriat JL, Steering committee of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) responsible for the establishment of the guidelines. 2019. Antibiotoprophy-laxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med* 38:549–562. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.017>.
 30. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Boer C, Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association of Cardiothoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA). 2018. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 32:88–120. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.026>.
 31. Delyon B, Lavielle M, Moulines E. 1999. Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm. *Ann Statist* 27:94–128. <https://doi.org/10.1214/aos/1018031103>.
 32. Gower PE, Dash CH. 1977. The pharmacokinetics of cefuroxime after intravenous injection. *Eur J Clin Pharmacol* 12:221–227. <https://doi.org/10.1007/BF00609865>.
 33. Cockcroft DW, Gault MH. 1976. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580>.
 34. Brendel K, Comets E, Laffont C, Mentré F. 2010. Evaluation of different tests based on observations for external model evaluation of population analyses. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 37:49–65. <https://doi.org/10.1007/s10928-009-9143-7>.
 35. Claisse G, Zufferey PJ, Trone JC, Maillard N, Delavenne X, Laporte S, Ollier E. 2019. Predicting the dose of vancomycin in ICU patients receiving different types of RRT therapy: a model-based meta-analytic approach. *Br J Clin Pharmacol* 85:1215–1226. <https://doi.org/10.1111/bcp.13904>.

3.3. Conclusion

En chirurgie cardiaque sous CEC, les doses de céfuroxime actuellement recommandées ne permettent pas d'obtenir des concentrations thérapeutiques pendant toute la durée de l'intervention. Notre analyse pharmacocinétique de population avait pour but d'évaluer la variabilité de ce médicament, afin de proposer un protocole de dose optimisé pour atteindre l'objectif de concentration désiré. Cette étude confirme l'influence la fonction rénale sur la pharmacocinétique de la céfuroxime en chirurgie cardiaque. Elle est la première à démontrer l'influence du poids sur l'exposition au produit. La circulation extracorporelle ne semble pas modifier l'exposition à la céfuroxime, probablement à cause du caractère hydrophobe de la molécule (33% de taux de fixation aux protéines plasmatiques). Les modélisations réalisées ont permis de développer un schéma posologique optimisé pour atteindre le seuil de concentration désiré grâce une adaptation de dose au poids et à la fonction rénale. Néanmoins, le seuil optimal de concentration à atteindre et la durée nécessaire à maintenir les concentrations au-dessus de ce seuil pour une réduction optimale des infections en chirurgie cardiaque restent à déterminer.

4. Intérêt de la pharmacocinétique de population dans l'évaluation de l'exposition à la céfazoline chez l'obèse dans la chirurgie de prothèse totale de hanche

4.1. Introduction

Les infections du site opératoire sont une complication fréquemment rencontrée après chirurgie de prothèse totale de hanche (PTH). Elles sont à l'origine d'une altération du pronostic des patients, et d'une augmentation du cout pour le système de santé. La céfazoline est un antibiotique de la classe des céphalosporines de première génération. Elle réduit la fréquence de l'infection postopératoire en chirurgie prothétique articulaire. Son efficacité in vitro est temps-dépendante et l'effet bactéricide maximal est obtenu en maintenant des concentrations au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) des pathogènes en cause pendant la durée de la chirurgie. Cependant, le protocole d'administration optimal pour maintenir des concentrations au-dessus de ce seuil pendant la durée de la chirurgie n'est pas connu. Les schémas posologiques actuellement recommandés proposent une administration adaptée au poids des patients. Les recommandations françaises proposent de doubler la dose initiale en cas d'obésité avec $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ et poids total $> 100 \text{ kg}$. Les recommandations américaines proposent d'augmenter la dose de 2 g à 3 g en cas de poids $> 120 \text{ kg}$. Mais cette stratégie manque de preuve scientifique sur le plan pharmacocinétique. En effet, la céfazoline est une drogue hydrophile possédant un taux de fixation aux protéines plasmatiques variant de 85 à 90 % dans les conditions physiologiques. Ainsi, sa pénétration dans le tissu adipeux est très faible, et l'exposition pharmacocinétique semble peu affectée par les variations de poids des patients. De plus, on ne sait pas si une adaptation à la fonction rénale est nécessaire. Les études de modélisation pharmacocinétique disponibles ont été conduites chez de faibles effectifs de patients ou en chirurgie non orthopédique. L'objectif de cette étude était de réaliser une analyse PK de population de la céfazoline chez des patients adultes bénéficiant d'une chirurgie de PTH, afin de quantifier les facteurs responsables de la variabilité PK, et d'évaluer la nécessité d'optimiser l'administration de céfazoline dans la PTH chez le patient obèse.

Pour notre analyse de population, les patients inclus devaient être majeurs et bénéficier d'une chirurgie de PTH au CHU de Saint Etienne entre avril 2014 et décembre 2015. L'antibioprophylaxie par céfazoline était réalisée selon les recommandations de la SFAR. Les patients recevaient avant l'incision une dose de 2000 mg de céfazoline, doublée en cas d' $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ et de poids total $> 100 \text{ kg}$. Les patients bénéficiaient ensuite de 5 prélèvements sanguins pour doser les concentrations plasmatiques du produit par chromatographie liquide haute performance couplée à la spectrométrie de masse. Les données ont été analysées par modélisations non linéaires à effets mixtes avec le logiciel MONOLIX. Le logiciel R a été utilisé pour réaliser des simulations PK avec le modèle et évaluer

l'exposition à la céfazoline par rapport au seuil d'efficacité (CMI des germes en cause) et de toxicité pendant la durée moyenne d'intervention.

Les résultats sont exprimés en moyenne (min-max). 100 patients ont été inclus. Ils avaient en moyenne un âge de 67 ans (24-91), un poids de 76 kg (48-123) et un débit de filtration glomérulaire (DFG) selon CKDEPI de 83 mL/min/1.73m² (17-129). Parmi les 29 patients obèses, 5 présentaient un IMC supérieur à 35 kg/m² associé à un poids supérieur à 100 kg. 97 patients ont reçu une injection unique de 2 g de céfazoline. Le délai moyen entre l'injection et l'incision était de 54 min. La durée moyenne de chirurgie était de 1h11min. 484 mesures ont été analysées. Les concentrations de céfazoline étaient décrites par un modèle à 2 compartiments, avec un modèle d'erreur proportionnel et une covariance entre le volume de distribution du compartiment central et la clairance d'élimination. L'analyse des covariables a révélé que la variabilité inter individuelle de la clairance d'élimination était en partie expliquée par le DFG selon CKDEPI. Parmi les autres covariables testées, aucune n'expliquait la variabilité PK de la céfazoline. Les simulations PK réalisées grâce au modèle avec plusieurs profils de fonction rénale ont montré que le temps passé au-dessus du seuil thérapeutique augmentait en cas d'insuffisance rénale. Toutefois, les concentrations de céfazoline étaient au-dessus du seuil d'efficacité pendant toute la durée de l'intervention, quelle que soit la fonction rénale, mais restaient en dessous du seuil de toxicité.

L'analyse des covariables n'a pas retrouvé d'influence du poids sur l'exposition à la céfazoline, confirmant les connaissances apportées par les propriétés pharmacologiques de la céfazoline et par la littérature. Nous avons réalisé des simulations PK chez les 5 patients présentant un IMC supérieur à 35 kg/m² associé à un poids supérieur à 100 kg dans notre population. Elles ont montré que l'administration d'une dose habituelle de 2000 mg était suffisante pour maintenir des concentrations thérapeutiques pendant la durée d'intervention. En revanche, doubler la dose chez ces patients exposait au risque de surdosage.

Au total, une dose unique de 2000 mg sans adaptation au poids ou à la fonction rénale était suffisante pour maintenir des concentrations thérapeutiques chez les patients obèses inclus dans notre étude, dans les limites du nombre de patients obèses analysés dans notre population.

4.2. Article


Référence

Lanoiselée J, Chaux R, Hodin S, Bourayou S, Gibert A, Philippot R, Molliex S, Zufferey PJ, Delavenne X, Ollier E. Population pharmacokinetic model of cefazolin in total hip arthroplasty. *Sci Rep.* 2021 Oct 5;11(1):19763. doi: 10.1038/s41598-021-99162-7. PMID: 34611213; PMCID: PMC8492877.



OPEN

Population pharmacokinetic model of cefazolin in total hip arthroplasty

J. Lanoiselée^{1,2}, R. Chaux³, S. Hodin¹, S. Bourayou², A. Gibert¹, R. Philippot⁴, S. Molliex^{1,2}, P. J. Zufferey^{1,2}, X. Delavenne^{1,5} & E. Ollier^{1,3}

Cefazolin is an antibiotic recommended for infection prevention in total hip arthroplasty (THA). However, the dosing regimen necessary to achieve therapeutic concentrations in obese patients remains unclear. The aim of this study was to conduct a population analysis of cefazolin pharmacokinetics (PK) and assess whether cefazolin administration should be weight adapted in THA. Adult patients undergoing THA surgery received an injection of 2000 mg of cefazolin, doubled in the case of BMI > 35 kg/m² and total body weight > 100 kg. A population PK study was conducted to quantify cefazolin exposure over time compared to the therapeutic concentration threshold. A total of 484 cefazolin measurements were acquired in 100 patients, of whom 29% were obese. A 2-compartment model best fitted the data, and creatinine clearance determined interpatient variability in elimination clearance. Our PK simulations using a 2000 mg cefazolin bolus showed that cefazolin concentrations remained above the threshold throughout surgery, regardless of weight or renal function. A 2000 mg cefazolin single injection without adaptation to weight or renal function and without intraoperative reinjection was efficient in maintaining therapeutic concentrations throughout surgery. The optimal target concentration and necessary duration of its maintenance remain unclear.

Postoperative surgical site infections (SSIs) are a common complication following total hip arthroplasty (THA) surgery. Deep prosthetic joint infections (PJIs) occur with an incidence ranging from 0.1 to 11.1%¹ and are associated with poor outcomes in terms of in-hospital length of stay, rehospitalization and reoperation². They result in an altered quality of life for the patients³ and increased medical costs for the healthcare system³.

Antimicrobial prophylaxis is the most effective strategy to prevent PJIs⁴. Cefazolin, a first-generation cephalosporin, is currently administered for routine perioperative use to every patient undergoing THA. It possesses good properties in terms of its bioavailability, cost-effectiveness and tissue distribution^{5–7}. Its broad spectrum of antimicrobial activity covers the most common pathogens responsible for SSI, namely, coagulase-negative Staphylococci (CoNS) and *Staphylococcus aureus*, which contribute to 50–60% of PJIs⁸.

The maximum effect for effective prophylaxis with cefazolin is obtained when serum concentrations exceed the minimum inhibitory concentration (MIC) against the target bacteria throughout surgery⁹. However, the dosing regimen necessary to achieve such concentrations remains unclear. Creatinine clearance seems to influence cefazolin concentrations over time¹⁰. However, it is unknown whether an adaptation to body weight could optimize cefazolin exposure during surgery.

Current guidelines regarding perioperative antibiotic prophylaxis in THA recommend a dose adjustment to patient weight^{11–13}, but other recommendations did not address this issue¹⁴. From a pharmacokinetic (PK) perspective, this strategy lacks scientific justification¹⁵. The results of studies regarding cefazolin concentrations after prophylactic administration in obese patients are heterogeneous. Guidelines recommending an increased cefazolin dosing in obese patients were determined on the basis of small studies with patients undergoing bariatric surgery or caesarean section¹⁶. Obese patients receiving a 2 g injection did not develop a significantly higher SSI rate compared with non-obese patients, but there were trends toward an increase, justifying the recommendation considering the low cost and favourable safety profile of cefazolin. One PK modelling study evaluated cefazolin exposure in THA surgery, but the authors of this work did not include obese patients in their study population¹⁰.

¹Dysfonction Vasculaire et Hémostase, INSERM, U1059, 42023 Saint-Étienne, France. ²Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint-Étienne, France. ³Unité de Recherche Clinique Innovation et Pharmacologie, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint-Étienne, France. ⁴Service de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint-Étienne, France. ⁵Laboratoire de Pharmacologie Toxicologie, CHU de Saint-Etienne, 42055 Saint-Étienne, France. ✉email: julien.lanoiselee@chu-st-etienne.fr

The aim of this study was to conduct a population analysis of cefazolin PK in adult patients undergoing THA to quantify the factors responsible for cefazolin PK variability, evaluate their effect on drug exposure and assess whether cefazolin administration could be optimized in obese patients undergoing THA surgery.

Materials and methods

We performed a PK study based on data from a randomized trial in THA comparing two regimens of tranexamic acid (TXA) administration with a PK/PD analysis. Residual blood sampled from the TXA study was used to perform the cefazolin PK analysis¹⁷.

Study design. The PeriOperative Tranexamic acid in hip arthroplasty (PORTO) study was conducted in accordance with the ethical principles stated in the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practices and relevant French regulations regarding ethics and data protection. The protocol and amendments were approved by the relevant central independent ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est1). This study is registered at the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM; ref: 130908A-21), EudraCT (ref: 2013-000791-15) and ClinicalTrials.gov (no. NCT02252497).

Consecutive patients aged over 18 years undergoing cementless primary unilateral THA surgery at the University Hospital of Saint Etienne, France, were enrolled for inclusion between April 2014 and December 2015. Subjects were included in the study if they were scheduled to receive cefazolin for antibiotic prophylaxis.

The choice of anaesthesia was left to the discretion of the anaesthetists. Cefazolin was administered according to the French guidelines for antibiotic prophylaxis in patients undergoing THA¹⁸. Patients received a direct intravenous bolus injection of 2000 mg of cefazolin at anaesthesia induction, with a 1000 mg redosing in case of surgery duration longer than 4 h. This dose was doubled in cases of BMI > 35 kg/m² and total body weight > 100 kg. All patients were operated on in a lateral position through a posterior approach.

Sample collection and drug assay. Venous blood samples were drawn into lithium heparin-coated tubes at the following times: 3 min and 20 min after the bolus of cefazolin, at the end of surgery, and 3 h and 8 h after the bolus of cefazolin.

The samples were stored at -80 °C until analysis. Total plasma cefazolin concentrations were measured using an Ultimate U3000 liquid chromatography system (Thermo Fisher Scientific) coupled with a Q-Exactive Plus mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific).

The analyses were performed in positive ionization in parallel reaction monitoring mode at a resolution of 35 000 (at m/z 200) both for cefazolin in plasma samples (mass/charge [m/z] 455.03732) and for the internal standard ([¹³C₂,¹⁵N]-cefazolin; m/z 458.04089). A target ion (for quantification) and a confirming ion were monitored. For cefazolin and its IS, the target ions were m/z 323.05563 and 326.0593, confirming that the ions were m/z 295.06079 and m/z 298.06424, respectively.

The mobile phase was a mixture of (A) 0.1% formic acid in water and (B) 0.1% formic acid in acetonitrile, applied as a gradient to a Hypersild Gold C18 column (50 mm × 2.1 mm, 3 μm) (Thermo Fisher Scientific). Samples were prepared by dilution of 50 μL of the plasma sample with 500 μL of methanol. After centrifugation, 50 μL of supernatant was diluted in 1 mL of IS in water. The method was linear over the concentration range of 5–500 mg/L. The lower limit of quantification was 5 mg/L. The inter- and intraday precisions were evaluated at four quality control levels, and the coefficients of variation were under 10%.

Model development and evaluation. Data were analysed using MONOLIX modelling software (version 4.3, release 3, Lixoft) as previously described^{19,20}. Cefazolin concentrations were analysed using the following nonlinear mixed-effect model framework:

$$Obs_{ij} = F(t_{ij}, \phi_i) + (a + b \times F(t_{ij}, \phi_i)) \times \varepsilon_{ij}$$

where Obs_{ij} denotes the observed concentration measured for patient i at time j ; the function $F(t_{ij}, \phi_i)$ corresponds to the concentration predicted by the model for patient i at time j with individual PK parameters ϕ , and parameters a and b being the constant and proportional components, respectively, of the error model with $\varepsilon_{ij} \sim N(0, 1)$.

We used the stochastic approximation expectation maximization algorithm to estimate the maximum likelihood of the model²¹. The model was built according to a stepwise procedure, with initial identification of the best structural model for cefazolin PK without covariates, by estimating 1-, 2-, and 3-compartment PK models.

We then evaluated the effect of covariates on cefazolin exposure. The covariates tested included age, various body size descriptors such as total body weight (TBW), body mass index (BMI) and lean body weight (LBW), creatinine clearance (CrCL) according to the Cockcroft-Gault (C&G) formula²² and the Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula²³, and sex. Covariates were tested using a stepwise procedure and were kept in the model if they improved the goodness of fit, reduced interindividual variability and decreased the Bayesian Information Criteria (BIC) in comparison to the previous model. Covariates were tested with allometric scaling according to the following equation [using clearance (CL) as an example]:

$$CL_i = CL_{POP} \times \left(\frac{CrCL_i}{80} \right)^{\theta_{CrCL}} \times e^{\eta_i}$$

where CL_i and $CrCL_i$ are the individual values of CL and CrCL, respectively, for patient i , CL_{POP} is the estimated typical population value of CL, θ_{CrCL} is the estimated effect factor for CrCL, and η_i is the random effect for patient

i , assumed to be normally distributed with a mean of zero and a variance equal to ω_{CL}^2 ($N[0, \omega_{CL}^2]$). $CrCL_i$ is centred on 80 to provide an estimation of CL for the typical CrCL value in our population.

Model evaluation was based on inspection of the prediction-corrected visual predictive check (pred-corrected VPC)²⁴ and the goodness of fit, using the dataset used to build the model. The pred-corrected VPC was obtained by generating 1000 simulations of the subject's PK parameters using the final model. The capacity of the model to predict the observed data was evaluated by comparing the distribution of the simulated concentrations with the observations. The goodness of fit was determined by plotting the observed values versus the population predictions of the model, the normalized prediction distribution errors (NPDE) versus time and the NPDE versus predictions²⁵. Selection of covariates was performed using a forward stepwise algorithm using the Bayesian information criterion (BIC), the model with the lowest BIC being the best model to describe the data²⁶.

PK simulations. Finally, we generated PK simulations using our population model to characterize the effect of significant covariates on cefazolin PK, evaluate cefazolin exposure over time compared to the therapeutic concentration threshold, and assess whether a dose adjustment to body weight according to the French guidelines could optimize cefazolin exposure in obese patients. Current guidelines for antibiotic prophylaxis recommend free plasma concentrations to exceed the MIC of the antimicrobial during surgical procedure¹¹. As we measured total plasma concentrations, we calculate the target concentration threshold taking into account a 80% rate of protein binding found in the literature for cefazolin in non-obese²⁷ and obese patients²⁸. The MIC of cefazolin for the most common bacteria responsible for SSI after clean orthopaedic surgery is acknowledged to be 4 mg/L^{29,30}, equivalent to 20 mg/L with respect to total plasma concentrations. Then, we calculated the Probability Target Attainment (PTA) at skin closure and at 4 h (recommended duration for redosing). For safety evaluation, we compared cefazolin concentrations to a cutoff value of 360 mg/L, which is associated with neurotoxicity for prolonged concentrations above this threshold³¹. Concentrations up to 1000 mg/L showed no toxicity on kidneys cells in vitro³². Simulations were generated with Mxplora software (version 2016R1, Lixoft). Graphs of the results were generated using R software (version 3.2.2) with the ggplot2 package (version 2.1.0).

Institutional review board statement. The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the relevant central independent ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est1). This study is registered at the French National Agency for Medicines and Health Products Safety (ANSM; ref: 130908A-21), EudraCT (ref: 2013-000791-15) and ClinicalTrials.gov (no. NCT02252497).

Informed consent statement. Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Results

Patients and data sampled. One hundred patients were enrolled in this work, with a mean age of 67 years (range 24–91), a mean total body weight of 76 kg (range 48–123) and a mean CrCL according to the CKD-EPI formula of 83 mL/min/1.73 m² (range 17–129). Nine patients (9%) presented renal impairment (8% with CrCL 30 to 60 mL/min/1.73 m² and 1% with CrCL < 30 mL/min/1.73 m²). Twenty-nine patients (29%) were obese (BMI > 30 kg/m²). Ninety-six patients received a single dose of 2000 mg of cefazolin before surgical incision. One patient (1%) experienced SSI (deep PJI requiring prosthesis explantation at 1 year). Table 1 displays the patient characteristics. A total of 484 cefazolin concentration measurements were acquired for PK analysis. The mean time between cefazolin injection and surgical incision was 0.85 h (range 0.18–2.23). The mean surgery duration was 1.16 h (range 0.49–2.48).

Population PK model. A 2-compartment model best described cefazolin concentrations. We estimated interpatient variability for the following PK parameters: elimination clearance (CL), volume of the central compartment (V_c), intercompartmental clearance (Q) and volume of the peripheral compartment (V_p), with a correlation between V_c and CL. For all parameters, the random effect variance ω^2 was a variance covariance matrix with only one extra diagonal term corresponding to the covariance between V_c and CL, and shrinkage was less than 10%. Residual variability was best described by a proportional error model.

The covariate analysis indicated that interpatient variability for parameter CL was best explained by CrCL according to the CKD-EPI formula. With regard to the other covariates investigated, no relevant interindividual variability was detected for parameters V_c, Q and V_p. Table 2 shows the PK parameter estimates for the model. Interpatient variability in CL in the final model decreased by 18% after covariate inclusion compared to the initial values estimated by the model without covariates. Inclusion of covariates resulted in a 68.51-point reduction in the BIC.

The pred-corrected VPC (Fig. 1) showed that the observations were easily included in the 90% prediction interval of the simulated data, confirming the good predictive performance of the model. The goodness of fit plots showed no apparent bias in model prediction (Figs. 2, 3).

PK simulations. Simulations of the cefazolin concentration–time course after a 2000 mg single dose were investigated using the model to illustrate the effect of CrCL over time of drug exposure (Fig. 4). Table 3 presents four different CrCL profiles and the PTA to remain above the therapeutic threshold of 20 mg/litre 2.01 h (mean duration from cefazolin injection to skin closure in our study) and 4 h after cefazolin injection in each group. These results showed that the period of time above the threshold increased with renal impairment. However, regardless of renal function, cefazolin concentrations remained systemically above the threshold throughout the

Patient characteristics	Number/mean (range)
Age (years)	67 (24–91)
Sex	
Male	51
Female	49
Total body weight (kg)	76 (48–123)
BMI (kg/m²)	
< 30	71
30–35	24
> 35	5
CrCl (mL/min/1.73 m²)	
> 60	81
30–60	8
< 30	1
Total cefazolin dose (mg)	
2000	96
3000	1
4000	3
Time from injection to incision (h)	0.85 (0.18–2.23)
Surgery duration (h)	1.16 (0.49–2.48)

Table 1. Baseline patient characteristics. *BMI* Body mass index, *CrCl* Creatinine clearance according to the CKD-EPI formula.

Parameter	Estimate (% RSE)	
	Model 1	Model 2
$CL (L/h) = \Theta 1 \times (CrCl/80)^{\Theta 2}$	–	–
$\Theta 1$	2.87 (3.92)	2.86 (3.26)
$\Theta 2$	0	0.79 (10.6)
$V_c (L)$	4.97 (7.93)	5.2 (6.89)
$Q (L/h)$	10.5 (11.2)	10.9 (11.9)
$V_p (L)$	4.73 (3.99)	4.56 (3.07)
Ω_{CL}	39 (7.57)	32 (7.46)
Ω_{V_c}	59 (9.92)	57 (9)
Ω_Q	60 (15.6)	66 (15)
Ω_{V_p}	15 (31.8)	10 (71.8)
Correlation between CL and V_c	0.71 (12.6)	0.83 (5.81)
Proportional residual variance (%)	12 (5.16)	12 (4.9)
BIC	4279.77	4211.26

Table 2. Estimates of population parameters for model building. Model 1: model without covariates; model 2: final model including covariates. *RSE* Relative standard error, *CL* Clearance, *V_c* Central volume of distribution, *V_p* Peripheral volume of distribution, *Q* Intercompartmental clearance, *CrCl* Creatinine clearance (mL/min) according to the CKD-EPI formula, Ω Random effect variance for each parameter, *BIC* Bayesian information criteria.

entire surgical period. Figure 5 displays the concentration–time course after cefazolin administration according to the French guidelines (4000 mg if BMI > 35 kg/m² and total body weight > 100 kg with a 2000 mg redosing at 4 h) compared to a 2000 mg single dose with a 1000 mg redosing at 4 h. In the five patients examined, cefazolin concentrations remained above the therapeutic threshold throughout the surgical period and during 4 h with both doses. In case of surgery longer than 4 h, a 1000 mg redosing was effective to remain above the threshold. A 2000 mg redosing was associated with a longer duration spent above the toxic threshold of 360 mg/L.

Discussion

In this study, a population PK analysis was conducted to quantify cefazolin variability in patients undergoing THA surgery and to evaluate whether a dose adjustment to weight could optimize cefazolin exposure in obese patients.

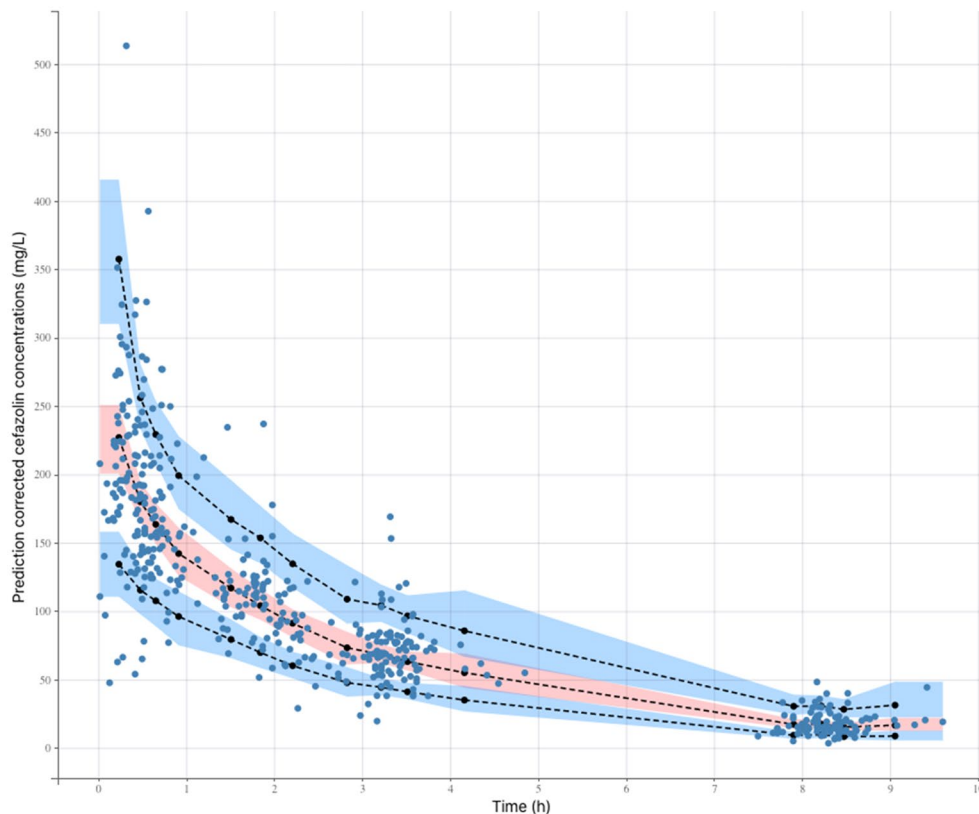


Figure 1. Prediction-corrected visual predictive check of the pharmacokinetic model. The 5th, 50th and 95th prediction intervals from the simulated concentrations of cefazolin are plotted against time, with the observed data superimposed. Blue and orange shaded areas are confidence interval of the prediction interval (dashed line).

The final model developed consisted of a 2-compartment model, where interpatient variability in clearance was best explained by creatinine clearance. During the performance of our study, another PK parametric study was performed with cefazolin in THA surgery¹⁰. The values of the PK parameters estimated in this study were similar to those estimated in our model. The authors also highlighted the effect of renal function on cefazolin exposure. However, there were some limitations to the previous work due to a limited sampling design. The authors of this study developed their model on the basis of sparse data, and their measurements did not extend longer than 4 h after cefazolin administration. Elimination clearance estimation was more robust in our study due to the higher number of cefazolin concentrations measured. Moreover, in our study, residual concentrations were measured until 8 h after cefazolin administration. Finally, Komatsu's study was performed in a Japanese population. Ethnicity is known to be a factor affecting drug PK, and these results may not be applicable to a Caucasian population³³.

Among the various body size descriptors tested in our covariate analysis, weight did not affect cefazolin concentrations. However, subjects with a large range of body weights were included in our study population, with 29% being obese patients. These results were in accordance with previous studies performed with cefazolin in THA surgery^{10,34}. Cefazolin is a water-soluble antibiotic that does not penetrate adipose tissue regardless of intravenous dose, and drug disposition is not affected to a great extent by body weight, as the volume of distribution of such a hydrophilic drug remains quite stable¹⁵. A literature review showed that cefazolin concentrations were not affected by body weight¹⁵. Regarding our simulations (Fig. 5), increasing cefazolin dosing in obese patients did not improve cefazolin exposure during surgery. A 2000 mg single dose was sufficient to maintain therapeutic concentrations throughout the intraoperative period in the five obese patients simulated in our study. In case of surgery longer than 4 h, a 1000 mg redosing was efficient to remain above the threshold, a 2000 mg redosing being associated higher concentrations above the toxic threshold of 360 mg/L. Therefore, dosing guidelines concerning weight adaptation for cefazolin administration in obese patients undergoing THA surgery should be revised.

PK simulations using our final model were conducted to evaluate the influence of creatinine clearance on cefazolin concentrations (Fig. 4). Regarding these simulations, the presence of renal failure increased the duration for which cefazolin concentrations were above 20 mg/litre. However, after a 2000 mg single injection, cefazolin concentrations were systematically above the therapeutic threshold throughout surgery, regardless of CrCL. PTA was close to 100% for each profile of renal function at skin closure and at 4 h. Thus, adjusting cefazolin administration to renal function in THA does not seem to be obligatory regarding the range of concentrations observed in our study. A single 2000 mg preoperative dose without adaptation to CrCL efficiently reaches therapeutic

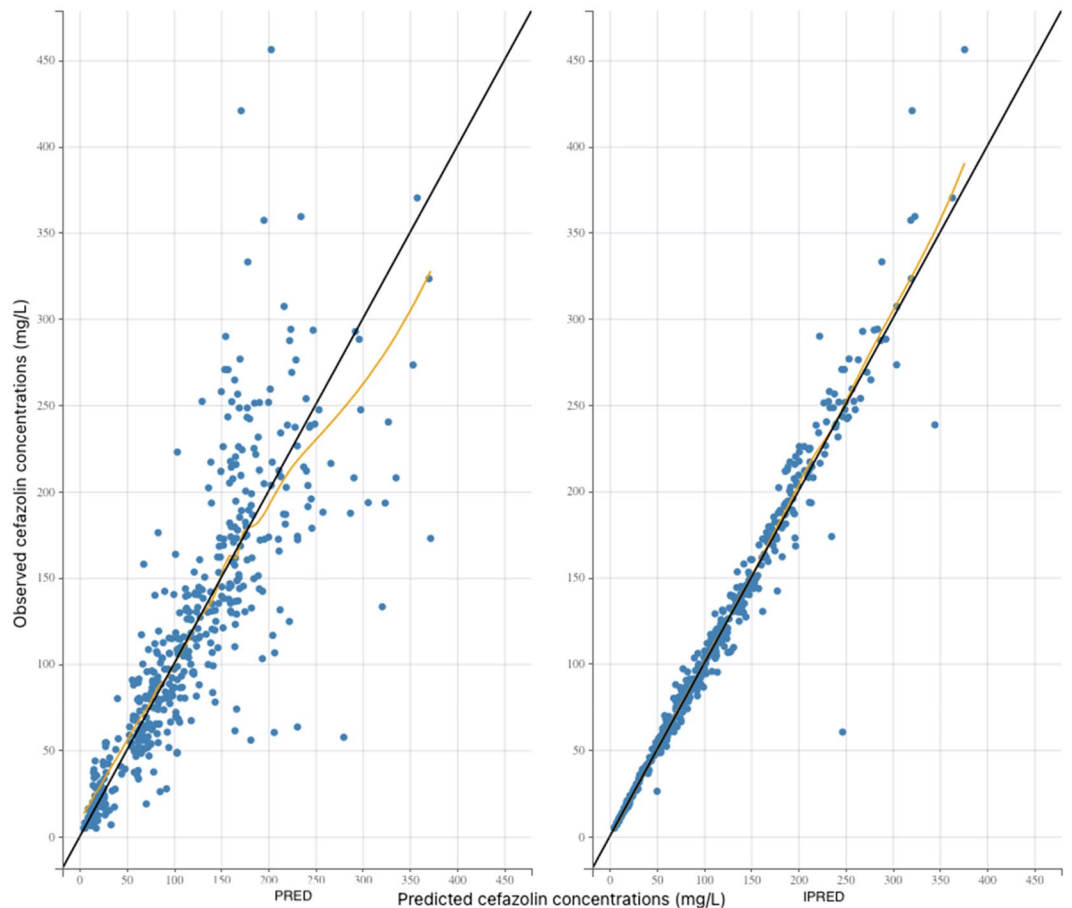


Figure 2. Goodness of fit plots. The black line represents the identity line. Blue circles represent the observed concentrations versus the corresponding predicted concentrations. The yellow line represents the trend line. Left panel: plot of the observed plasma concentrations (mg/L) versus population predicted plasma concentrations (PRED) (no random component). Right panel: plot of the observed plasma concentrations (mg/L) versus individual predicted plasma concentration values (IPRED) (with random component).

concentrations throughout the entire surgical period. However, the presence of renal failure may lead to overdosing using this strategy. But using our simulations, the toxic threshold of 360 mg/L was never reached after a single dose. To our knowledge, no antibiotic nephrotoxicity has been demonstrated for such doses of cefazolin.

Regarding our simulations, intraoperative redosing to maintain therapeutic concentrations during surgery was not necessary. THA is a short operation, and a single 2000 mg preoperative dose efficiently reached cefazolin concentrations above the efficacy threshold during the entire intraoperative period. Therefore, it seems unnecessary to propose multiple doses to optimize cefazolin administration in THA. These results seem to be in accordance with other clinical studies, suggesting that a single dose of antibiotic prophylaxis with cefazolin is as effective as multiple doses for SSIs prevention after THA surgery^{12,35}. Nevertheless, the optimal duration of cefazolin prophylaxis remains unclear. Cephalosporins are time-dependent antibiotics³⁶, and a time above the MIC should be taken into consideration for optimal antimicrobial activity. It is unknown whether cefazolin concentrations should be kept above the therapeutic threshold up to 24 h to improve antibiotic prophylaxis efficacy. The results from previous studies demonstrate that a longer duration above the MIC is associated with a better outcome in patients presenting infection in intensive care³⁷. However, the relationship between antibiotic prophylaxis duration and cefazolin and the SSIs rate after THA has not been established.

This work has several limitations. First, the biologic threshold for cefazolin effective prophylaxis was acknowledged to be 4 mg/L in our study, with respect to free plasma concentrations. As we measured total plasma concentrations, we took into account a 80% extent of protein binding to calculate a new threshold of 20 mg/L with respect to total concentrations. While it is demonstrated that the optimal bactericidal activity of beta-lactam is achieved when antibiotic concentrations attain fourfold the MIC against the aimed pathogens^{38,39}, it is unclear whether these concentrations should be similar for SSIs prevention and for infection treatment. Current guidelines for antibiotic prophylaxis recommend that the free plasma concentrations should exceed the MIC of the antimicrobial during surgical procedure¹¹. CoNS and *Staphylococcus aureus* are the most encountered bacteria involved in SSI after THA surgery⁸. The MIC of *Staphylococcus aureus* is usually ≤ 2 mg/L and the MIC of CoNS is higher (≤ 4 mg/L)^{29,30}. Thus, we chose a 4 mg/L target for effective prophylaxis. But we did not evaluate the relation between antibiotic exposure after prophylactic administration and SSI rate after surgery. In fine, the

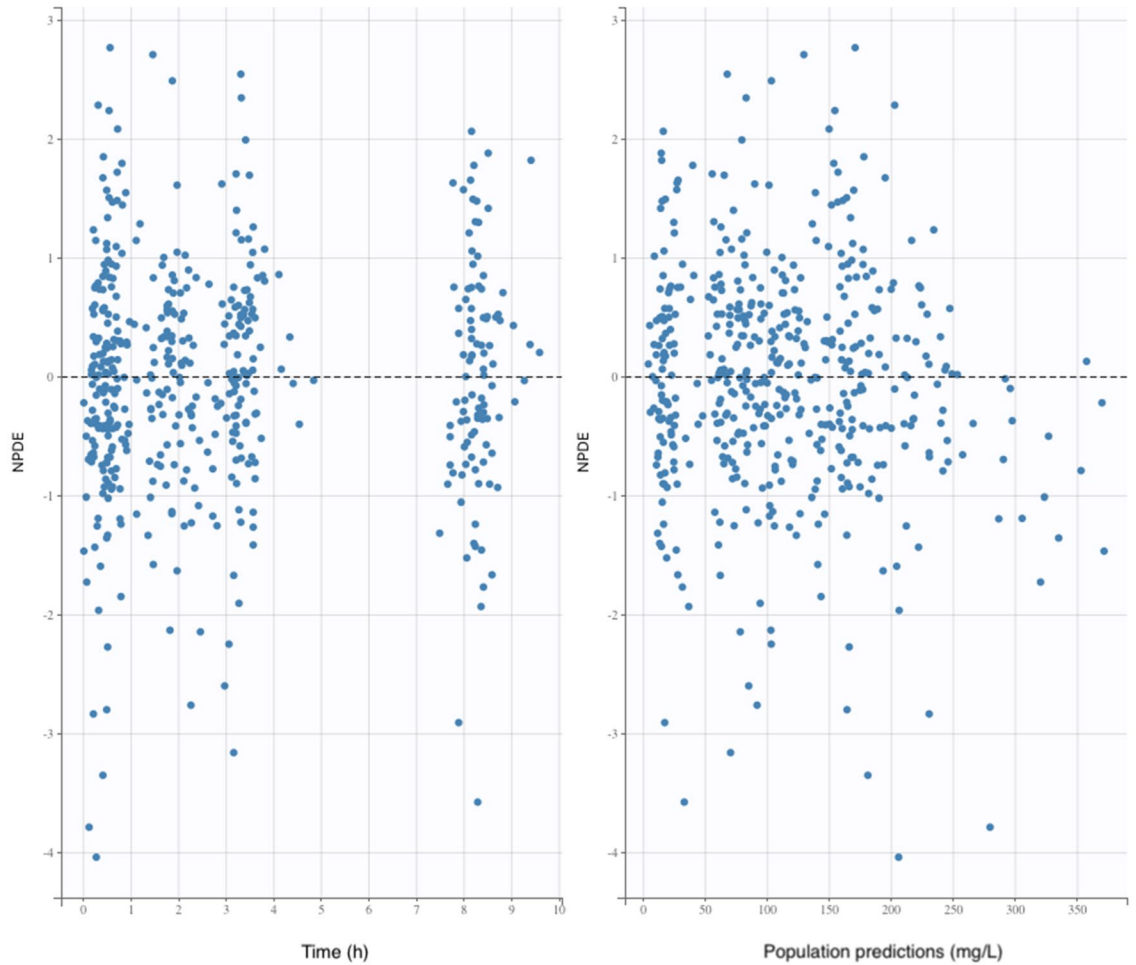


Figure 3. Goodness of fit plots. The black line represents the identity line. NPDE, normalized prediction distribution errors.

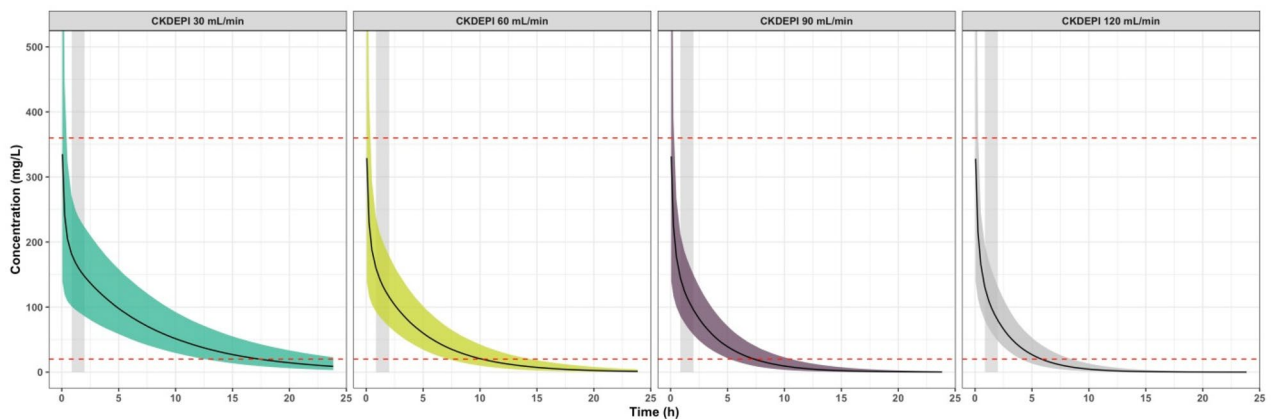


Figure 4. Simulations of the concentration–time course of cefazolin after a 2000 mg bolus. The simulations illustrate the effect of CrCL on cefazolin exposure over time in a patient with a CrCL of 30 mL/min/1.73 m² (left panel), 60 mL/min/1.73 m² (middle left panel), 90 mL/min/1.73 m² (middle right panel) or 120 mL/min/1.73 m² (right panel). The red dashed lines correspond to the 20 and 360 mg/litre concentration thresholds. Black solid lines correspond to the mean cefazolin concentrations. Coloured shaded areas correspond to the interpatient variability intervals estimated in our model. The grey stripe represents the surgery duration. Simulations were performed using R software (version 3.2.2) with the ggplot2 package (version 2.1.0). R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. Wickham H (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York. ISBN 978–3–319–24,277–4, <https://ggplot2.tidyverse.org>.

CrCl (mL/min/1.73 m ²)	PTA at 2.01 h (%)	PTA at 4 h (%)
120	100	94.5
90	100	99.8
60	100	100
30	100	100

Table 3. Estimated probability target attainment (PTA) using PK simulations with four different CrCl profiles after a 2000 mg single dose of cefazolin. CrCl Creatinine clearance (mL/min) according to the CKD-EPI formula.

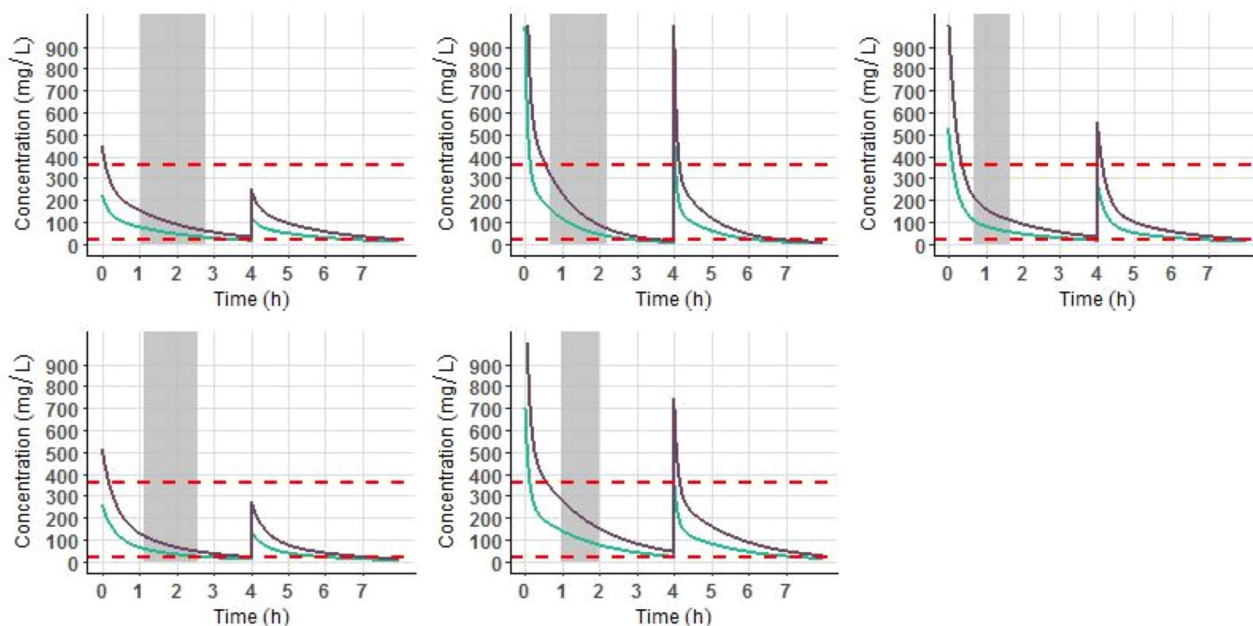


Figure 5. Simulations of the concentration–time course of cefazolin for the five patients included in the study with BMI > 35 kg/m² and total body weight > 100 kg after a 4000 mg bolus followed by a 2000 mg at 4 h (purple line) and after a 2000 mg bolus followed by a 1000 mg at 4 h (green line). The red dashed lines correspond to the 20 and 360 mg/litre concentration thresholds. Grey stripe represents to the surgery duration. Simulations were performed using R software (version 3.2.2) with the ggplot2 package (version 2.1.0). R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>. Wickham H (2016). *ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis*. Springer-Verlag New York. ISBN 978–3–319–24,277–4, <https://ggplot2.tidyverse.org>.

biologic threshold used in this study may be inappropriate. The relationship between cefazolin exposure and SSI should be evaluated with a PK/PD analysis.

Another limitation of this study is that we only took CoNS and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* into consideration as the targets of cefazolin prophylaxis. However, the increasing prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and cefazolin-resistant coagulase-negative staphylococci (CRCoNS) should be a cause for concern⁴⁰. Whereas MRSA is usually not reported as a contaminant in clean orthopaedic surgery⁴¹, the increasing resistance of CoNS strains over the years must be taken into consideration⁴². Some authors have proposed reaching higher levels of cefazolin concentrations to target the MIC of cefazolin against CRCoNS⁴⁰. However, the high doses necessary to reach such concentrations could lead to overdosage and toxicity, and the relationship between cefazolin concentrations and postoperative infections has not been shown. Moreover, the rate of PJI in our population remained nonsignificant (1%). Thus, it appears unnecessary to reach higher concentration thresholds to target CRCoNS.

Finally, we did not measure antibiotic concentrations at the target site. Current guidelines recommend reaching therapeutic concentrations at the location of surgery for optimal antimicrobial effects⁴³. As antibiotics may not be equally distributed throughout body tissues after intravenous administration, one can consider that it is necessary for an antibiotic to reach therapeutic concentrations in the plasma and at the local target site⁴⁴. However, a review that investigated the tissue distribution of cefazolin in orthopaedic surgery reported that there was a wide range of target site concentrations among the studies evaluated⁴⁵. In Komatsu's study, PK modelling at the target site was developed from 1 sample point per patient. Moreover, the volume of distribution of 36 L for the synovial capsule found in their study might be inappropriate. In fact, this volume is not identifiable and it could

have been fixed to an a priori anatomical value in order to perform a better estimation. In total, it appears that Komatsu et al. were probably not in a position to report Vp estimation in an effective way. However, their results showed that cefazolin concentrations in the hip joint capsule were approximately 10% of the corresponding serum concentrations¹⁰. Cefazolin is a water-soluble drug with strong protein-binding characteristics, and it probably does not penetrate the hip joint capsule. However, the infection rate in our study remained insignificant. Thus, the tissue distribution of cefazolin and its implications in the prevention of postoperative infections need to be assessed in additional studies.

In conclusion, we developed a PK model of cefazolin for adult patients undergoing THA surgery. Cefazolin interindividual PK variability was partly explained by CrCL. Our PK simulations showed that a 2000 mg single injection without adaptation to weight or renal function and without intraoperative reinjection was efficient at maintaining therapeutic plasma concentrations throughout the entire surgical period. Dose adjustment to weight in obese patients did not improve cefazolin exposure. However, the optimal plasma and target site concentrations to reach and the duration at which these concentrations should be maintained remain unclear. Further research should be conducted to investigate the PK/PD relationship between cefazolin exposure and SSI after THA surgery.

Received: 23 April 2021; Accepted: 13 September 2021

Published online: 05 October 2021

References

- Lindeque, B., Hartman, Z., Noshchenko, A. & Cruse, M. Infection after primary total hip arthroplasty. *Orthopedics* **37**(4), 257–265. <https://doi.org/10.3928/01477447-20140401-08> (2014).
- Whitehouse, J. D., Friedman, N. D., Kirkland, K. B., Richardson, W. J. & Sexton, D. J. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: Adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **23**(4), 183–189. <https://doi.org/10.1086/502033> (2002).
- Cahill, J. L., Shadbolt, B., Scarvell, J. M. & Smith, P. N. Quality of life after infection in total joint replacement. *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)* **16**(1), 58–65. <https://doi.org/10.1177/230949900801600115> (2008).
- Vanhegan, I. S., Malik, A. K., Jayakumar, P., Ul Islam, S., & Haddad, F. S. A financial analysis of revision hip arthroplasty: the economic burden in relation to the national tariff. *J Bone Joint Surg Br.* **94**(5), 619–623. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.94B5.27073> (2012).
- Hill, C., Flamant, R., Mazas, F. & Evrard, J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet* **1**(8224), 795–796. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)92678-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)92678-7) (1981).
- Hansen, E. et al. Perioperative antibiotics. *J. Arthroplasty* **29**(2 Suppl), 29–48. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.09.030> (2014).
- Neu, H. C. Cephalosporin antibiotics as applied in surgery of bones and joints. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **190**, 50–64 (1984).
- Tande, A. J. & Patel, R. Prosthetic joint infection. *Clin. Microbiol. Rev.* **27**(2), 302–345. <https://doi.org/10.1128/CMR.00111-13> (2014).
- Quintiliani, R. & Nightingale, C. Principles of antibiotic usage. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **190**, 31–35 (1984).
- Komatsu, T. et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic target attainment analysis of cefazolin in the serum and hip joint capsule of patients undergoing total hip arthroplasty. *Antimicrob. Agents Chemother.* <https://doi.org/10.1128/AAC.02114-20> (2021).
- Bratzler, D. W., Dellinger, E. P., Olsen, K. M., Perl, T. M., Auwaerter, P. G., Bolon, M. K., Fish, D. N., Napolitano, L. M., Sawyer, R. G., Slain, D., Steinberg, J. P., Weinstein, R. A.; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **70**(3), 195–283. <https://doi.org/10.2146/ajhp.120568> (2013).
- Tang, W. M. et al. Efficacy of a single dose of cefazolin as a prophylactic antibiotic in primary arthroplasty. *J. Arthroplasty* **18**(6), 714–718. [https://doi.org/10.1016/s0883-5403\(03\)00201-8](https://doi.org/10.1016/s0883-5403(03)00201-8) (2003).
- Parvizi, J., Gehrke, T. & Chen, A. F. Proceedings of the international consensus on periprosthetic joint infection. *Bone Joint J.* **95-B**(11), 1450–1452. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B11.33135> (2013).
- Anderson, D. J. et al. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **35**(6), 605–627. <https://doi.org/10.1086/676022> (2014).
- Blum, S., Cunha, C. B. & Cunha, B. A. Lack of pharmacokinetic basis of weight-based dosing and intra-operative re-dosing with cefazolin surgical prophylaxis in obese patients: Implications for antibiotic stewardship. *Surg. Infect. (Larchmt.)* **20**(6), 439–443. <https://doi.org/10.1089/sur.2019.039> (2019).
- Hussain, Z. et al. Prophylactic cefazolin dosing and surgical site infections: Does the dose matter in obese patients?. *Obes. Surg.* **29**(1), 159–165. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3497-0> (2019).
- Zufferey, P. J., Lanoiselée, J., Chapelle, C., Borisov, D. B., Bien, J. Y., Lambert, P., Philippot, R., Mollieux, S., Delavenne, X.; Investigators of the PeriOperative Tranexamic Acid in Hip Arthroplasty (PORTO) Study. Intravenous tranexamic acid bolus plus infusion is not more effective than a single bolus in primary hip arthroplasty: A randomized controlled trial. *Anesthesiology*. **127**(3), 413–422. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001787> (2017).
- Martin, C., Auboyer, C., Boisson, M., Dupont, H., Gauzit, R., Kitzis, M., Leone, M., Lepape, A., Mimoz, O., Montravers, P., Pourriat, J. L.; Steering committee of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) responsible for the establishment of the guidelines. Antibio prophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* **38**(5), 549–562. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2019.02.017> (2019).
- Lanoiselée, J. et al. Pharmacokinetic model for cefuroxime dosing during cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Antimicrob. Agents Chemother.* **64**(12), e01687–e1720. <https://doi.org/10.1128/AAC.01687-20> (2020).
- Lanoiselée, J., Zufferey, P. J., Ollier, E., Hodin, S., Delavenne, X.; PeriOperative Tranexamic Acid in Hip Arthroplasty (PORTO) Study Investigators. Is tranexamic acid exposure related to blood loss in hip arthroplasty? A pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **84**(2), 310–319. <https://doi.org/10.1111/bcp.13460> (2018).
- Delyon, B., Lavielle, M. & Moulines, E. Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm. *Ann. Stat.* **27**(1), 94–128. <https://doi.org/10.1214/aos/1018031103> (1999).
- Cockcroft, D. W. & Gault, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* **16**(1), 31–41. <https://doi.org/10.1159/000180580> (1976).
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F. 3rd, Feldman, H. I., Kusek, J. W., Eggers, P., Van Lente, F., Greene, T., Coresh, J.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann. Intern. Med.* **150**(9), 604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006> (2009) (**Erratum in: Ann Intern Med.** **2011**;155(6):408).
- Bergstrand, M., Hooker, A. C., Wallin, J. E. & Karlsson, M. O. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J.* **13**(2), 143–151. <https://doi.org/10.1208/s12248-011-9255-z> (2011).

25. Brendel, K., Comets, E., Laffont, C. & Mentré, F. Evaluation of different tests based on observations for external model evaluation of population analyses. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* **37**(1), 49–65. <https://doi.org/10.1007/s10928-009-9143-7> (2010).
26. Delattre, M., Lavielle, M. & Poursat, M. A. A note on BIC in mixed-effects models. *Electron. J. Stat.* **8**(1), 456–475 (2014).
27. Kamani, G., Low, C. L., Valerie, T. T. H. & Chui, W. K. HPLC determination of cefazolin in plasma, urine and dialysis fluid. *J. Pharm. Pharmacol.* **50**(Supplement_9), 118. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1998.tb02318.x> (1998).
28. van Kralingen, S. *et al.* Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **67**(10), 985–992. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1048-x> (2011).
29. EUCAST. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=27&search%5Bspecies%5D=-1&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50. Accessed 6 Aug 2021.
30. Grégoire, M. *et al.* Prophylactic cefazolin concentrations in morbidly obese patients undergoing sleeve gastrectomy: Do we achieve targets?. *Int. J. Antimicrob. Agents* **52**(1), 28–34. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.02.015> (2018).
31. Moore, T. D., Bechtel, T. P. & Ayers, L. W. Effect of multidose therapy on cerebrospinal fluid penetration of cefazolin. *Am. J. Hosp. Pharm.* **38**(10), 1496–1499 (1981).
32. Bruinsma, B. G. *et al.* Antibiotic prophylaxis in (sub)normothermic organ preservation: in vitro efficacy and toxicity of cephalosporins. *Transplantation* **95**(8), 1064–1069. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318284c17a> (2013) (PMID: 23411744).
33. Yasuda, S. U., Zhang, L. & Huang, S. M. The role of ethnicity in variability in response to drugs: Focus on clinical pharmacology studies. *Clin. Pharmacol. Ther.* **84**(3), 417–423. <https://doi.org/10.1038/clpt.2008.141>. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther.* **2009**;86(6): 683 (2008).
34. Sharareh, B. *et al.* Effect of body weight on cefazolin and vancomycin trabecular bone concentrations in patients undergoing total joint arthroplasty. *Surg. Infect. (Larchmt.)* **17**(1), 71–77. <https://doi.org/10.1089/sur.2015.067> (2016).
35. Veltman, E. S. *et al.* Similar risk of complete revision for infection with single-dose versus multiple-dose antibiotic prophylaxis in primary arthroplasty of the hip and knee: Results of an observational cohort study in the Dutch Arthroplasty Register in 242,179 patients. *Acta Orthop.* **91**(6), 794–800. <https://doi.org/10.1080/17453674.2020.1794096> (2020).
36. Jacobs, M. R. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin. Microbiol. Infect.* **7**(11), 589–596. <https://doi.org/10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x> (2001).
37. Roberts, J. A., Paul, S. K., Akova, M., Bassetti, M., De Waele, J. J., Dimopoulos, G., Kaukonen, K. M., Koulenti, D., Martin, C., Montravers, P., Rello, J., Rhodes, A., Starr, T., Wallis, S. C., Lipman, J.; DALI Study. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin. Infect. Dis.* **58**(8), 1072–1083. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu027> (2014).
38. Craig, W. A. & Ebert, S. C. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* **36**(12), 2577–2583. <https://doi.org/10.1128/aac.36.12.2577> (1992).
39. Bundtzen, R. W., Gerber, A. U., Cohn, D. L. & Craig, W. A. Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev. Infect. Dis.* **3**(1), 28–37. <https://doi.org/10.1093/clinids/3.1.28> (1981).
40. Yamada, K., Matsumoto, K., Tokimura, F., Okazaki, H. & Tanaka, S. Are bone and serum cefazolin concentrations adequate for antimicrobial prophylaxis?. *Clin. Orthop. Relat. Res.* **469**(12), 3486–3494. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-2111-8> (2011).
41. Bernard, L. *et al.* The value of bacterial culture during clean orthopedic surgery: A prospective study of 1,036 patients. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* **25**(6), 512–514. <https://doi.org/10.1086/502431> (2004).
42. Rafiq, I., Gambhir, A. K., Wroblewski, B. M. & Kay, P. R. The microbiology of infected hip arthroplasty. *Int. Orthop.* **30**(6), 532–535. <https://doi.org/10.1007/s00264-006-0125-8> (2006).
43. Kirby, J. P. & Mazuski, J. E. Prevention of surgical site infection. *Surg. Clin. N. Am.* **89**(2), 365–389. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2009.01.001> (2009).
44. Müller, M., dela Peña, A. & Derendorf, H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: Distribution in tissue. *Antimicrob. Agents Chemother.* **48**(5), 1441–1453. <https://doi.org/10.1128/aac.48.5.1441-1453.2004> (2004).
45. Sanders, F. R. K., Goslings, J. C., Mathôt, R. A. A. & Schepers, T. Target site antibiotic concentrations in orthopedic/trauma extremity surgery: Is prophylactic cefazolin adequately dosed? A systematic review and meta-analysis. *Acta Orthop.* **90**(2), 97–104. <https://doi.org/10.1080/17453674.2019.1577014> (2019).

Author contributions

Conceptualization, J.L., X.D. and E.O.; Methodology, J.L., X.D. and E.O.; Formal Analysis, R.C., A.G. and E.O.; Investigation, J.L., S.H., S.B., R.P., S.M. and P.Z.; Data Curation, S.H. and E.O.; Writing—Original Draft Preparation, J.L.; Writing—Review and Editing, X.D. and E.O.; Visualization, X.D. and E.O.; Supervision, X.D. and E.O.; Project Administration, X.D. and E.O.

Funding

This research received no external funding.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to J.L.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

4.3. Conclusion

Les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure quant à la pertinence de l'adaptation de dose au poids chez les obèses dans l'antibioprophylaxie par céfazoline en chirurgie de PTH. En effet, il s'agit d'une molécule hydrophile dont la pénétration dans le tissu adipeux est très faible. Dans la littérature, l'exposition pharmacocinétique semble peu affectée par les variations de poids des patients. Notre étude avait pour but d'évaluer la variabilité PK de la céfazoline dans la PTH, afin d'identifier les sources de variabilité et discuter la pertinence d'un schéma posologique adapté pour optimiser l'exposition au produit. A partir du modèle développé dans notre analyse de population, les simulations réalisées ont permis de confirmer l'absence d'influence du poids sur l'exposition à la céfazoline dans la PTH. Les recommandations concernant l'augmentation de dose chez l'obèse sont donc à réévaluer. Ces recommandations ont été proposées sur la base de tendances non significatives à l'augmentation des infections de site opératoire chez les obèses recevant une dose habituelle, associées au faible cout et à la sécurité d'utilisation de la molécule. L'analyse des covariables a montré que la fonction rénale expliquait la variabilité du produit, mais les simulations réalisées ont montré que les concentrations de céfazoline restaient supra-thérapeutiques quelle que soit la fonction rénale, sans dépasser le seuil de neurotoxicité. Au total, une adaptation à la fonction rénale ne semble pas nécessaire pour maintenir l'exposition à la céfazoline dans l'intervalle thérapeutique.

En conclusion, une dose unique de 2000 mg de céfazoline sans adaptation posologique parait donc suffisante pour obtenir des concentrations thérapeutiques dans la PTH pendant toute la durée de l'intervention. Une étude PK/PD est nécessaire pour évaluer le seuil optimal de concentration à atteindre et la durée nécessaire à maintenir les concentrations au-dessus de ce seuil pour une réduction optimale des infections.

5. Discussion générale

Les médicaments utilisés par l'anesthésiste en médecine péri-opératoire possèdent une importante variabilité pharmacocinétique, à l'origine d'une variabilité d'exposition pouvant être pourvoyeuse d'inefficacité ou d'effets indésirables majeurs. Les sources de variabilité de ces traitements, non prises en compte dans la plupart des recommandations concernant le schéma d'administration, peuvent conduire à sortir de l'intervalle thérapeutique. L'utilisation de la pharmacocinétique de population et plus particulièrement des modèles non linéaires à effets mixtes permet d'identifier et de quantifier la variabilité inter et intra individuelle d'un médicament et d'expliquer une partie de la variabilité inter individuelle par l'ajout de covariables. Ces covariables permettent d'ajuster l'administration des traitements en fonction des caractéristiques des patients pour obtenir un objectif de concentration. Ce travail a exposé différents domaines d'application des MNLEM, et les avantages qu'ils apportaient dans la recherche sur les médicaments de médecine péri-opératoire. Cette méthodologie permet d'apporter une information supplémentaire quant à l'évaluation des médicaments après l'émission des recommandations de bonne pratique, afin d'optimiser les schémas d'administrations dans les populations chez qui l'applicabilité de ces recommandations est discutable.

La première partie de notre travail a concerné l'évaluation de la variabilité de l'acide tranexamique dans la chirurgie de prothèse totale de hanche. Une analyse de population a été réalisée chez 166 patients. Elle a identifié deux facteurs expliquant en partie la variabilité PK de ce médicament : le poids corporel total et la clairance de la créatinine. Ainsi, les simulations PK réalisées ont montré que l'administration d'ATX pouvait être adaptée au poids et à la fonction rénale pour obtenir la concentration souhaitée. Néanmoins, tous les patients inclus avaient une concentration d'ATX supérieure au seuil thérapeutique de 10 mg/L à la fin de la chirurgie. Aucune relation n'a été retrouvée entre l'effet de l'ATX sur les pertes sanguines postopératoires et le temps au-dessus de ce seuil, ni aucun autre marqueur d'exposition estimé par le modèle (aire sous la courbe, concentration maximale, temps au-dessus du seuil de 10 mg/L, concentration en fin de chirurgie). Ces données suggèrent qu'une dose préopératoire de 1 gramme sans adaptation posologique est suffisante pour obtenir un effet optimal, dans la limite de l'intervalle de concentrations observé avec cette dose.

La deuxième partie de ce travail s'est intéressée à l'étude de la variabilité PK de la céfuroxime en chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle. Cette étude est la première à avoir identifié l'influence du poids sur la variabilité inter individuelle de ce médicament, et à proposer un protocole de dose adapté au poids et à la fonction rénale pour obtenir le seuil de concentration souhaité. Les simulations PK réalisées ont permis de montrer les limites des protocoles actuellement recommandés pour obtenir des concentrations thérapeutiques. Néanmoins, le seuil optimal de concentration à atteindre et la durée nécessaire à maintenir les concentrations au-dessus de ce seuil en chirurgie cardiaque restent à déterminer.

Enfin, la dernière partie concerné l'évaluation de la variabilité PK de la céfazoline dans la chirurgie de prothèse totale de hanche. Elle a identifié la fonction rénale comme un facteur expliquant en partie la variabilité PK de ce médicament. Les simulations PK réalisées ont montré que l'administration de céfazoline pouvait être adaptée à la fonction rénale, mais tous les profils de fonctions rénales simulés avaient une concentration de céfazoline dans l'intervalle thérapeutique pendant toute la durée moyenne d'intervention. Le poids n'ayant pas été retenu comme facteur explicatif de la variabilité de la céfazoline, les recommandations concernant l'augmentation des doses chez l'obèse ne semblent pas justifiées. Les simulations PK réalisées ont permis de confirmer qu'une adaptation posologique ne permettait pas d'optimiser l'exposition au produit, une dose fixe sans adaptation posologique étant suffisante pour maintenir des concentrations dans l'intervalle thérapeutique quels que soient le poids et la fonction rénale. Néanmoins, une étude PK/PD est nécessaire pour évaluer le seuil optimal de concentration à atteindre et la durée nécessaire à maintenir les concentrations au-dessus de ce seuil en chirurgie de PTH.

Les modèles non linéaires à effets mixtes sont un outil essentiel pour l'étude de la variabilité pharmacocinétique des médicaments en médecine péri-opératoire. A travers ces trois exemples, nous avons illustré les bénéfices de l'approche de population pour évaluer la variabilité d'un traitement, et évaluer si une optimisation du schéma posologique est nécessaire pour optimiser l'exposition du médicament dans l'intervalle thérapeutique. Cette approche a l'avantage de permettre la réalisation des analyses à partir d'un faible nombre de prélèvements par patient (entre 5 et 9 prélèvements par patient dans notre travail). Cela autorise une estimation précise des valeurs moyennes des différents paramètres étudiés et de leur variabilité inter individuelle à partir de données éparses. En limitant le caractère invasif d'un trop grand nombre de prélèvements sanguins, cette méthode pharmacostatistique facilite l'inclusion des patients dans les expérimentations, sans modifier leur prise en charge. Ce travail a exposé les différents avantages qu'apportent les MNLEM dans l'optimisation de l'administration des médicaments de médecine péri-opératoire au cours d'études réalisées dans la pratique clinique quotidienne, permettant l'accès à des populations présentant des caractéristiques très ciblées (patients obèses, circulation extracorporelle...).

Par leur structure statistique, les MNLEM présentent l'avantage de distinguer la variabilité inter et intra-individuelle. Une partie de la variabilité interindividuelle peut être expliquée par des covariables. Dans ce travail, il a été possible d'identifier les relations entre des covariables de différentes natures et des paramètres PK des médicaments étudiés. L'influence des caractéristiques démographiques des patients (poids) et de leur état physiopathologique (insuffisance rénale) a ainsi pu être mise en évidence à travers les différentes études présentées. Néanmoins, la méthodologie des MNLEM doit être rigoureuse : il est essentiel que les populations incluses dans les études soient aussi hétérogènes que possible. Cela a pour but d'une part de rendre la population étudiée la plus représentative possible de la population de patients à laquelle le médicament va être destiné, et d'autre part de mettre en

évidence la variabilité du médicament. En effet, pour étudier la variabilité de réponse à un médicament, la population incluse doit elle-même présenter une variabilité importante dans ses caractéristiques afin d'identifier lesquelles sont responsables de l'hétérogénéité de réponse. Dans l'exemple de la céfuroxime en chirurgie cardiaque, les précédentes études de pharmacocinétique de population n'avaient pas identifié l'influence du poids sur l'exposition au médicament. Dans notre travail, l'inclusion de patients présentant des poids extrêmes (de 40 à 133 kg avec 22% de patient présentant un BMI supérieur à 30 kg/m²) a permis de retenir le poids comme une covariable expliquant la variabilité d'exposition de la céfuroxime.

Concernant les covariables, leur inclusion dans le modèle doit se faire de manière rigoureuse pour garantir leur pertinence. La méthodologie actuellement recommandée propose une approche en plusieurs étapes (Mould 2013), utilisée dans notre travail. Toutefois, cette approche peut mener à un biais de sélection des covariables, notamment en cas de corrélation entre deux différentes covariables (comme le poids avec la fonction rénale). Ce biais peut conduire à retenir à tort une covariable dans un modèle, ou au contraire à ne pas retenir une covariable qui aurait un véritable rôle physiologique dans la variabilité du médicament étudié, avec pour conséquence un modèle non représentatif de la réalité du processus biologique, et non prédictif des données observées. Toutefois, la pertinence clinique (c'est-à-dire une diminution d'au moins 20 % de la variabilité d'un paramètre PK après inclusion d'une covariable) semble garantir les capacités prédictives d'un modèle (Tunblad 2008). Dans notre travail, la diminution de la variabilité des paramètres après inclusion des covariables était en moyenne de 18,25 %.

Il existe d'autres limites à cette méthode. L'écueil majeur de l'utilisation de ce type d'approche est le risque d'échec dans l'analyse de données éparpillées, en particulier si le plan de l'étude et le recueil des prélèvements ne sont pas appropriés. Ainsi, le recueil des données représente un aspect très important des MNLEM. La posologie exacte, l'heure précise de l'administration des traitements et des prélèvements sont des données à recueillir avec soin. Le plan de l'étude (nombre de prélèvements, temps de prélèvement, nombre de patients inclus) doit donc absolument être protocolisé pour obtenir une précision suffisante des paramètres à estimer.

Par ailleurs, même si la méthodologie de développement du modèle respecte un processus rigoureux, la sélection et la validation du modèle final restent toujours sujets à discussion. En effet, les méthodes permettant de juger de la performance prédictive d'un modèle à décrire les données observées sont débattues. Finalement, ce sera un faisceau d'arguments composé de divers éléments statistiques et graphiques qui permettra de juger de la validité du modèle.

D'autre part, si les MNLEM sont un outil essentiel pour proposer une administration des médicaments adaptée aux caractéristiques des patients en s'amendant de la variabilité PK, l'intérêt d'adapter les schémas posologiques pour optimiser l'exposition doit être discuté. Nous l'avons vu, l'identification

d'une covariable dans un modèle ne présente pas systématiquement d'intérêt thérapeutique. La pertinence d'optimiser les schémas posologiques en fonction des caractéristiques retenues doit être évaluée. Dans l'exemple de la céfazoline, l'intervalle thérapeutique des concentrations cibles est large, et malgré l'identification des covariables, l'adaptation posologique aux caractéristiques des patients ne présente pas d'intérêt pour maintenir les concentrations dans cet intervalle. Une dose fixe sans adaptation est suffisante et une optimisation du schéma posologique n'est pas nécessaire. D'autre part, la relation entre les concentrations et l'effet des médicaments n'est pas toujours établie. Dans l'étude de l'ATX, il n'a pas été démontré de relation entre les paramètres PK estimés par le modèle et les pertes sanguines postopératoires de PTH. Dans les études sur l'antibioprophylaxie chirurgicale, les travaux réalisés ont permis de proposer des protocoles de doses adaptés aux caractéristiques des patients pour obtenir une concentration efficace par rapport aux CMI des germes en cause dans les infections postopératoires. Mais en pratique clinique, aucune relation n'a été démontrée entre les concentrations d'antibiotique et l'incidence des infections postopératoires. La pertinence des protocoles d'administration proposés doit donc être évaluée avec soin, et ces études suggèrent parfois qu'une adaptation des doses aux caractéristiques des patients n'est pas nécessaire pour optimiser l'effet des médicaments même si elle permet d'optimiser les concentrations.

Au total, la pharmacocinétique de population est une méthodologie ouvrant de nouveaux champs d'application dans l'optimisation des traitements en médecine péri-opératoire. Le manque de connaissances issu du développement du médicament peut en partie être comblé par cette approche, mais celle-ci présente d'autres limites. Les modèles construits sont soumis aux contraintes de l'intervalle des données observées en termes de doses administrées et de concentrations mesurées. Dans l'exemple de l'ATX, l'absence de relation retrouvée entre les doses, les concentrations et les pertes sanguines doit être mise en balance avec l'intervalle de concentrations observées avec la dose administrée. En effet, on ne sait pas si une dose inférieure ou supérieure à celle étudiée, avec un intervalle de concentrations plus large, permettrait de mettre en évidence cette relation. De plus, on ne sait pas si certaines populations spécifiques nécessitent une adaptation posologique pour maintenir les concentrations à un certains taux par rapport à d'autres. Par exemple, il est connu que la qualité de la réhabilitation après chirurgie chez le sujet âgé est influencée par l'anémie postopératoire (Jans 2016, Simon 2017). Il est donc possible que cette population soit plus sensible à une optimisation posologique d'ATX pour réduire la perte d'hémoglobine postopératoire après PTH. A ce titre, ce travail peut ouvrir de nouvelles pistes de recherche, comme une étude de dose de l'ATX dans la PTH pour réduire la perte d'hémoglobine post-opératoire. D'autres méthodologies peuvent faire suite à la pharmacocinétique de population pour élargir le champ de la recherche sur la relation concentration-effet : notre équipe s'est en effet spécialisée dans l'analyse par méta-régression pour l'étude de la relation concentration-effet des médicaments, et l'optimisation des schémas thérapeutiques (Zufferey 2021).

Enfin, si la pharmacocinétique de population est un outil intéressant pour prédire les concentrations dans le temps, le profil des concentrations observées sera toujours différent du profil des concentrations prédites. Il existe une partie de la variabilité interindividuelle encore non expliquée par le modèle. L'adaptation de posologie par estimation bayésienne est une approche extrêmement intéressante puisqu'elle permet, à partir du profil de concentrations individuelles prédit par le modèle, d'adapter les prédictions en fonction du patient à partir de données de concentrations observées. Cela nécessite la mesure de deux à trois prélèvements de concentrations plasmatiques pour ce patient. Les concentrations seront ensuite prédites de manière individuelle par adaptation par rapport aux prédictions de population du modèle, améliorant la précision de sa performance prédictive. Toutefois, cette technique est difficile à mettre en pratique en médecine péri-opératoire dans la mesure où le délai d'obtention des résultats de dosages au laboratoire est parfois peu compatible avec la nécessité d'une adaptation d'administration immédiate au bloc opératoire.

En conclusion, la pharmacocinétique de population est un outil précieux pour évaluer et optimiser l'administration des médicaments de médecine péri-opératoire. Afin de proposer des modèles pertinents, la méthodologie pharmaco-statistique requise doit être appréhendée avec rigueur. Les résultats obtenus permettent de proposer des protocoles de doses adaptés aux caractéristiques des patients en s'amendant de la variabilité pharmacocinétique. Mais leur pertinence doit être confrontée aux réels bénéfices en termes d'optimisation d'exposition et d'effet de ces médicaments dans les populations étudiées.

Références

- (1) Aalbers M, ter Horst PG, Hospes W, Hijmering ML, Spanjersberg AJ. 2015. Targeting cefuroxime plasma concentrations during coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Int J Clin Pharm* 37:592-8
- (2) Alijanipour P, Heller S, Parvizi J. Prevention of periprosthetic joint infection: what are the effective strategies? *J Knee Surg*. 2014 Aug;27(4):251-8. doi: 10.1055/s-0034-1376332. Epub 2014 May 3. PMID: 24792971.
- (3) Alqahtani SA, Alsultan AS, Alqattan HM, Eldemerdash A, Albacker TB. 2018. Population pharmacokinetic model-based evaluation of standard dosing regimens for cefuroxime used in coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass. *Antimicrob Agents Chemother* 62:e02241-17
- (4) Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, Nyquist AC, Saiman L, Yokoe DS, Maragakis LL, Kaye KS. Strategies to prevent surgical site infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014 Jun;35(6):605-27. doi: 10.1086/676022. PMID: 24799638; PMCID: PMC4267723.
- (5) Andersson L, Nilsson IM, Colleen S, Granstrand B, Melander B. Role of urokinase and tissue activator in sustaining bleeding and the management thereof with EACA and AMCA. *Ann N Y Acad Sci*. 1968 Jun 28;146(2):642-58. doi: 10.1111/j.1749-6632.1968.tb20322.x. PMID: 5254275.
- (6) Benoni G, Björkman S, Fredin H. Application of pharmacokinetic data from healthy volunteers for the prediction of plasma concentrations of tranexamic acid in surgical patients. *Clin Drug Investig* 1995; 10: 280–7
- (7) Benoni G, Fredin H, Knebel R, Nilsson P. Blood conservation with tranexamic acid in total hip arthroplasty: a randomized, double-blind study in 40 primary operations. *Acta Orthop Scand* 2001;72: 442–8.
- (8) Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, Karlsson MO. Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J*. 2011 Jun;13(2):143-51. doi: 10.1208/s12248-011-9255-z. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21302010; PMCID: PMC3085712.
- (9) Bernard L, Sadowski C, Monin D, Stern R, Wyssa B, Rohner P, Lew D, Hoffmeyer P. The value of bacterial culture during clean orthopedic surgery: a prospective study of 1,036

patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Jun;25(6):512-4. doi: 10.1086/502431. PMID: 15242201.

- (10) Bertholee D, ter Horst PG, Hijmering ML, Spanjersberg AJ, Hospes W, Wilffert B. 2013. Blood concentrations of cefuroxime in cardiopulmonary bypass surgery. *Int J Clin Pharm* 35:798-804
- (11) Blum S, Cunha CB, Cunha BA. Lack of Pharmacokinetic Basis of Weight-Based Dosing and Intra-Operative Re-Dosing with Cefazolin Surgical Prophylaxis in Obese Patients: Implications for Antibiotic Stewardship. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019 Sep;20(6):439-443. doi: 10.1089/sur.2019.039. Epub 2019 May 21. PMID: 31112072.
- (12) Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, Fish DN, Napolitano LM, Sawyer RG, Slain D, Steinberg JP, Weinstein RA; American Society of Health-System Pharmacists; Infectious Disease Society of America; Surgical Infection Society; Society for Healthcare Epidemiology of America. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Feb 1;70(3):195-283. doi: 10.2146/ajhp120568. PMID: 23327981.
- (13) Brendel K, Comets E, Laffont C, Mentré F. Evaluation of different tests based on observations for external model evaluation of population analyses. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2010 Feb;37(1):49-65. doi: 10.1007/s10928-009-9143-7. Epub 2009 Dec 23. PMID: 20033477; PMCID: PMC2874574.
- (14) Bruinsma BG, Post IC, van Rijssen LB, de Boer L, Heger M, Zaat SA, van Gulik TM. Antibiotic prophylaxis in (sub)normothermic organ preservation: in vitro efficacy and toxicity of cephalosporins. *Transplantation*. 2013 Apr 27;95(8):1064-9. doi: 10.1097/TP.0b013e318284c17a. PMID: 23411744.
- (15) Bundtzen RW, Gerber AU, Cohn DL, Craig WA. Postantibiotic suppression of bacterial growth. *Rev Infect Dis*. 1981 Jan-Feb;3(1):28-37. doi: 10.1093/clinids/3.1.28. PMID: 6784225.
- (16) Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN. Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2008 Apr;16(1):58-65. doi: 10.1177/230949900801600115. PMID: 18453662.
- (17) Claisse G, Zufferey PJ, Trone JC, Maillard N, Delavenne X, Laporte S, Ollier E. 2019. Predicting the dose of vancomycin in ICU patients receiving different types of RRT therapy: a model-based meta-analytic approach. *Clin Pharmacol* 85:1215-1226

- (18) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi: 10.1159/000180580. PMID: 1244564.
- (19) Craig WA, Ebert SC. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Dec;36(12):2577-83. doi: 10.1128/aac.36.12.2577. PMID: 1482127; PMCID: PMC245510.
- (20) Delattre, M., Lavielle, M., & Poursat, M. A. (2014). A note on BIC in mixed-effects models. *Electronic journal of statistics*, 8(1), 456-475.
- (21) Delavenne X, Montbel A, Hodin S, Zufferey P, Basset T. Quantification of total and unbound tranexamic acid in human plasma by ultrafiltration liquid chromatography/tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic analysis. *J Pharm Biomed Anal* 2014; 91: 32–6.
- (22) Delyon B, Lavielle M, Moulines E. "Convergence of a stochastic approximation version of the EM algorithm." *Ann. Statist.* 27 (1) 94 - 128, February 1999. <https://doi.org/10.1214/aos/1018031103>
- (23) Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes. *Anesth Analg*. 2018 Nov;127(5):1211-1220. doi: 10.1213/ANE.0000000000002549. PMID: 29064875.
- (24) Devine B. Gentamicine therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 1974; 8:650–5.
- (25) Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res*. 2002 Oct 1;108(1):3-13. doi: 10.1016/s0049-3848(02)00387-0. PMID: 12586125.
- (26) Dowd NP, Karski JM, Cheng DC, Carroll JA, Lin Y, James RL, et al. Pharmacokinetics of tranexamic acid during cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2002; 97: 390–9.
- (27) Engelman R, Shahian D, Shemin R, Guy TS, Bratzler D, Edwards F, Jacobs M, Fernando H, Bridges C; Workforce on Evidence-Based Medicine, Society of Thoracic Surgeons. 2007. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: antibiotic prophylaxis in cardiac surgery, part II: antibiotic choice. *Ann Thorac Surg* 83:1569-76
- (28) Eriksson BI, Hultman E, Martinell S, Eriksson E, Tengborn L, Risberg B. Regional fibrinolysis following total hip replacement. *Thromb Res*. 1991 Jun 1;62(5):441-7. doi: 10.1016/0049-3848(91)90017-q. PMID: 1910212.

- (29) Eriksson O, Kjellman H, Pilbrant A, Schannong M. Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974 Aug 23;7(5):375-80. doi: 10.1007/BF00558210. PMID: 4422030.
- (30) EUCAST. Antimicrobial wild type distributions of microorganisms. https://mic.eucast.org/search/?search%5Bmethod%5D=mic&search%5Bantibiotic%5D=27&search%5Bspecies%5D=-1&search%5Bdisk_content%5D=-1&search%5Blimit%5D=50 [accessed 6 August 2021]
- (31) Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y, SujirattanawimolN, Oliver WC, et al. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 2001; 92: 1131–6.
- (32) Finkelstein R, Rabino G, Mashiach T, Bar-El Y, Adler Z, Kertzman V, Cohen O, Milo S. Effect of preoperative antibiotic prophylaxis on surgical site infections complicating cardiac surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Jan;35(1):69-74. doi: 10.1086/674386. Epub 2013 Nov 26. PMID: 24334801.
- (33) Foord RD. Cefuroxime: human pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother.* 1976 May;9(5):741-7. doi: 10.1128/AAC.9.5.741. PMID: 949172; PMCID: PMC429614.
- (34) Forse RA, Karam B, MacLean LD, Christou NV. Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery.* 1989 Oct;106(4):750-6; discussion 756-7. PMID: 2799651.
- (35) Galley HF, Mahdy A, Lowes DA. Pharmacogenetics and anesthesiologists. *Pharmacogenomics.* 2005 Dec;6(8):849-56. doi: 10.2217/14622416.6.8.849. PMID: 16296947.
- (36) Gambús PL, Trocóniz IF. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling in anaesthesia. *Br J Clin Pharmacol.* 2015 Jan;79(1):72-84. doi: 10.1111/bcp.12286. PMID: 24251846; PMCID: PMC4294078.
- (37) Gertler R, Gruber M, Wiesner G, Grassin-Delyle S, Urien S, Tassani-Prell P, Martin K. 2018. Pharmacokinetics of cefuroxime in infants and neonates undergoing cardiac surgery. *Br J Clin Pharmacol* 84:2020-2028
- (38) Goh SSC. 2017. Post-sternotomy mediastinitis in the modern era. *J Card Surg.* 32:556-566

- (39) Goobie SM, Meier PM, Sethna NF, Soriano SG, Zurakowski D, Samant S, et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in paediatric patients undergoing craniostomy surgery. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 267–76.
- (40) Good L, Peterson E, Lisander B. Tranexamic acid decreases external blood loss but not hidden blood loss in total knee replacement. *Br J Anaesth* 2003; 90: 596–9.
- (41) Gower PE, Dash CH. 1977. The pharmacokinetics of cefuroxime after intravenous injection. *Eur J Clin Pharmacol* 12:221-7
- (42) Grassin-Delye S, Couturier R, Abe E, Alvarez JC, Devillier P, Urien S. A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 2013; 118: 853–62 .
- (43) Grassin-Delye S, Tremey B, Abe E, Fischler M, Alvarez JC, Devillier P, et al. Population pharmacokinetics of tranexamic acid in adults undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2013; 111: 916–24.
- (44) Grégoire M, Dumont R, Ronchi L, Woillard JB, Atthar V, Letessier E, Cinotti R, Roquilly A, Deslandes G, Jolliet P, Asehnoune K, Dailly E. Prophylactic cefazolin concentrations in morbidly obese patients undergoing sleeve gastrectomy: do we achieve targets? *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jul;52(1):28-34. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.02.015. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29501602.
- (45) Grocott MP, Pearse RM. Perioperative medicine: the future of anaesthesia? *Br J Anaesth*. 2012 May;108(5):723-6. doi: 10.1093/bja/aes124. PMID: 22499744.
- (46) Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick C MJ, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82:505–8.
- (47) Hansen E, Belden K, Silibovsky R, Vogt M, Arnold WV, Bicanic G, Bini SA, Catani F, Chen J, Ghazavi MT, Godefroy KM, Holham P, Hosseinzadeh H, Kim KI, Kirketerp-Møller K, Lidgren L, Lin JH, Lonner JH, Moore CC, Papagelopoulos P, Poultsides L, Randall RL, Roslund B, Saleh K, Salmon JV, Schwarz EM, Stuyck J, Dahl AW, Yamada K. Perioperative antibiotics. *J Arthroplasty*. 2014 Feb;29(2 Suppl):29-48. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.030. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24355256.
- (48) Haute Autorité de Santé. Transfusions de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives [online]. Available at http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1349939/fr/transfusions-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives (last accessed 9 October 2017)

- (49) Hill C, Flamant R, Mazas F, Evrard J. Prophylactic cefazolin versus placebo in total hip replacement. Report of a multicentre double-blind randomised trial. *Lancet*. 1981 Apr 11;1(8224):795-6. doi: 10.1016/s0140-6736(81)92678-7. PMID: 6111670.
- (50) Ho VP, Nicolau DP, Dakin GF, Pomp A, Rich BS, Towe CW, Barie PS. Cefazolin dosing for surgical prophylaxis in morbidly obese patients. *Surg Infect (Larchmt)*. 2012 Feb;13(1):33-7. doi: 10.1089/sur.2010.097. Epub 2012 Feb 8. PMID: 22316145.
- (51) Hollenbeak CS, Murphy DM, Koenig S, Woodward RS, Dunagan WC, Fraser VJ. 2000. The clinical and economic impact of deep chest surgical site infections following coronary artery bypass graft surgery. *Chest* 118:397–402
- (52) Hourlier H, Fennema P. Single tranexamic acid dose to reduce perioperative morbidity in primary total hip replacement: a randomised clinical trial. *Hip Int* 2014; 24: 63–8.
- (53) Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid. *Biochim Biophys Acta*. 1981 Feb 18;673(1):75-85. PMID: 7193484.
- (54) Huang Q, Riviere JE. The application of allometric scaling principles to predict pharmacokinetic parameters across species. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014 Sep;10(9):1241-53. doi: 10.1517/17425255.2014.934671. Epub 2014 Jul 2. PMID: 24984569.
- (55) Hussain Z, Curtain C, Mirkazemi C, Gadd K, Peterson GM, Zaidi STR. Prophylactic Cefazolin Dosing and Surgical Site Infections: Does the Dose Matter in Obese Patients? *Obes Surg*. 2019 Jan;29(1):159-165. doi: 10.1007/s11695-018-3497-0. PMID: 30267229; PMCID: PMC6320352.
- (56) Imai N, Dohmae Y, Suda K, Miyasaka D, Ito T, Endo N. Tranexamic acid for reduction of blood loss during total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2012 Dec;27(10):1838-43. doi: 10.1016/j.arth.2012.04.024. Epub 2012 Jun 14. PMID: 22704229.
- (57) Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect*. 2001 Nov;7(11):589-96. doi: 10.1046/j.1198-743x.2001.00295.x. PMID: 11737083.
- (58) Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:1051–65.
- (59) Jans Ø, Bandholm T, Kurbegovic S, Solgaard S, Kjaersgaard-Andersen P, Johansson PI, Kehlet H; Lundbeck Foundation Centre for Fast-Track Hip and Knee Replacement

Collaborative Group. Postoperative anemia and early functional outcomes after fast-track hip arthroplasty: a prospective cohort study. *Transfusion*. 2016 Apr;56(4):917-25. doi: 10.1111/trf.13508. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26945552.

- (60) Kamani, C L Low, T T H Valerie, W K Chui, HPLC determination of cefazolin in plasma, urine and dialysis fluid, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 50, Issue Supplement_9, September 1998, Page 118, <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1998.tb02318.x>
- (61) Kirby JP, Mazuski JE. Prevention of surgical site infection. *Surg Clin North Am*. 2009 Apr;89(2):365-89, viii. doi: 10.1016/j.suc.2009.01.001. PMID: 19281889.
- (62) Kluft C, Verheijen JH, Jie AF, Rijken DC, Preston FE, Sue-Ling HM, et al. The postoperative fibrinolytic shutdown: a rapidly reverting acute phase pattern for the fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45: 605–10
- (63) Knoderer CA, Saft SA, Walker SG, Rodefeld MD, Turrentine MW, Brown JW, Healy DP, Sowinski KM. 2011. Cefuroxime pharmacokinetics in pediatric cardiovascular surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 25:425-30
- (64) Komatsu T, Natsume Y, Uchiyama K, Ikeda S, Tomoda Y, Takayama Y, Takaso M, Hanaki H, Atsuda K. Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Target Attainment Analysis of Cefazolin in the Serum and Hip Joint Capsule of Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021 Feb 1: AAC.02114-20. doi: 10.1128/AAC.02114-20. Epub ahead of print. PMID: 33526489.
- (65) Kuhn E, Lavielle M. Maximum likelihood estimation in nonlinear mixed effects models. *Comput Stat Anal*. 2005; 49: 1020-1030.
- (66) Lador A, Nasir H, Mansur N, Sharoni E, Biderman P, Leibovici L, Paul M. 2012. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 67:541-50
- (67) Lanoiselée J, Chaux R, Hodin S, Bourayou S, Gibert A, Philippot R, Molliex S, Zufferey PJ, Delavenne X, Ollier E. Population pharmacokinetic model of cefazolin in total hip arthroplasty. *Sci Rep*. 2021 Oct 5;11(1):19763. doi: 10.1038/s41598-021-99162-7. PMID: 34611213; PMCID: PMC8492877.
- (68) Lanoiselée J, Zufferey PJ, Hodin S, Tamisier N, Gergelé L, Palao JC, Campisi S, Molliex S, Morel J, Delavenne X, Ollier E. Pharmacokinetic Model for Cefuroxime Dosing

during Cardiac Surgery under Cardiopulmonary Bypass. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Nov 17;64(12):e01687-20. doi: 10.1128/AAC.01687-20. PMID: 33020154; PMCID: PMC7674023.

- (69) Lanoiselée J, Zufferey PJ, Ollier E, Hodin S, Delavenne X; PeriOperative Tranexamic acid in hip arthroplasty (PORTO) study investigators. Is tranexamic acid exposure related to blood loss in hip arthroplasty? A pharmacokinetic-pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Feb;84(2):310-319. doi: 10.1111/bcp.13460. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29193211; PMCID: PMC5777664.
- (70) Lecker I, Wang D-S, Whissell PD, Avramescu S, Mazer CD, Orser BA. Tranexamic acid-associated seizures: causes and treatment. *Ann Neurol* 2016; 79: 18–26.
- (71) Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 5;150(9):604-12. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2011 Sep 20;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564.
- (72) Lindeque B, Hartman Z, Noshchenko A, Cruse M. Infection after primary total hip arthroplasty. *Orthopedics.* 2014 Apr;37(4):257-65. doi: 10.3928/01477447-20140401-08. PMID: 24762833.
- (73) Lopez-Picado A, Albinarrate A, Barrachina B. Determination of perioperative blood loss: accuracy or approximation? *Anesth Analg* 2017; 125: 280–6
- (74) Mand'ak J, Pojar M, Malakova J, Lonsk V, Palicka V, Zivný P. 2007. Tissue and plasma concentrations of cephuroxime during cardiac surgery in cardiopulmonary bypass—a microdialysis study. *Perfusion* 22:129-36
- (75) Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med.* 1998 Jul 23;339(4):245-53. doi: 10.1056/NEJM199807233390407. PMID: 9673304.
- (76) Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, Leone M, Lepape A, Mimoz O, Montravers P, Pourriat JL; Steering committee of the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) responsible for the establishment of the guidelines. Antibioprophylaxis in surgery and interventional medicine (adult patients). Update 2017. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019 Oct;38(5):549-562. doi: 10.1016/j.accpm.2019.02.017. Epub 2019 Mar 2. PMID: 30836191.

- (77) Moore TD, Bechtel TP, Ayers LW. Effect of multidose therapy on cerebrospinal fluid penetration of cefazolin. *Am J Hosp Pharm.* 1981 Oct;38(10):1496-9. PMID: 7294044.
- (78) Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013 Apr 17;2(4):e38. doi: 10.1038/psp.2013.14. PMID: 23887688; PMCID: PMC3636497.
- (79) Müller M, dela Peña A, Derendorf H. Issues in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents: distribution in tissue. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 May;48(5):1441-53. doi: 10.1128/aac.48.5.1441-1453.2004. PMID: 15105091; PMCID: PMC400530.
- (80) Nadler SB, Hidalgo JH, Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* 1962; 51: 224–32.
- (81) Nascimento JW, Carmona MJ, Strabelli TM, Auler JO Jr, Santos SR. 2005. Systemic availability of prophylactic cefuroxime in patients submitted to coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *J Hosp Infect* 59:299–303
- (82) Nascimento JW, Carmona MJ, Strabelli TM, Auler JO Jr, Santos SR. 2007. Perioperative cefuroxime pharmacokinetics in cardiac surgery. *Clinics (Sao Paulo)* 62:257-60
- (83) National Institute for Health and Care Excellence. Developing NICE Guidelines: The Manual [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015 Jul 22. Process and Methods Guides No. 20. PMID: 26677490.
- (84) Neu, H. C. Cephalosporin antibiotics as applied in surgery of bones and joints. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 190, 50–64 (1984).
- (85) Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J.* 2013 Nov;95-B(11):1450-2. doi: 10.1302/0301-620X.95B11.33135. PMID: 24151261.
- (86) Pilbrant A, Schannong M, Vessman J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;20(1):65-72. doi: 10.1007/BF00554669. PMID: 7308275.
- (87) Pojar M, Mandak J, Malakova J, Jokesova I. 2008. Tissue and plasma concentrations of antibiotic during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass—microdialysis study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 152:139-45

- (88) Purandare AV. Understanding Drug Development: A Primer on the Food and Drug Administration. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021 Jul 26;piab023. doi: 10.1093/jpids/piab023. Epub ahead of print. PMID: 34309662; PMCID: PMC8344772.
- (89) Quintiliani R, Nightingale CH. Cefazolin. *Ann Intern Med.* 1978 Nov;89(5 Pt 1):650-6. doi: 10.7326/0003-4819-89-5-650. PMID: 362999.
- (90) Quintiliani, R. & Nightingale, C. Principles of antibiotic usage. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 190, 31–35 (1984).
- (91) Rafiq I, Gambhir AK, Wroblewski BM, Kay PR. The microbiology of infected hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2006 Dec;30(6):532-5. doi: 10.1007/s00264-006-0125-8. Epub 2006 Aug 1. PMID: 16896877; PMCID: PMC3172734.
- (92) Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H. 2001. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 20:1168-75
- (93) Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen KM, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Lipman J; DALI Study. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014 Apr;58(8):1072-83. doi: 10.1093/cid/ciu027. Epub 2014 Jan 14. PMID: 24429437.
- (94) Sanders FRK, Goslings JC, Mathôt RAA, Schepers T. Target site antibiotic concentrations in orthopedic/trauma extremity surgery: is prophylactic cefazolin adequately dosed? A systematic review and meta-analysis. *Acta Orthop.* 2019 Apr;90(2):97-104. doi: 10.1080/17453674.2019.1577014. Epub 2019 Feb 11. PMID: 30739547; PMCID: PMC6461090.
- (95) Sarr MG, Gott VL, Townsend TR. 1984. Mediastinal infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 38:415-23
- (96) Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ.* 2010 Mar 23;340:c332. doi: 10.1136/bmj.c332. PMID: 20332509; PMCID: PMC2844940.
- (97) Sharareh B, Sutherland C, Pourmand D, Molina N, Nicolau DP, Schwarzkopf R. Effect of Body Weight on Cefazolin and Vancomycin Trabecular Bone Concentrations in Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty. *Surg Infect (Larchmt).* 2016 Feb;17(1):71-7. doi: 10.1089/sur.2015.067. Epub 2015 Sep 23. PMID: 26397726.

- (98) Sheiner LB, Grasela TH. An introduction to mixed effect modeling: Concepts, definitions, and justification. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 1991. 19(S3): 11S-24S.
- (99) Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1977 Oct;5(5):445-79. doi: 10.1007/BF01061728. PMID: 925881.
- (100) Simon GI, Craswell A, Thom O, Fung YL. Outcomes of restrictive versus liberal transfusion strategies in older adults from nine randomised controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol*. 2017 Oct;4(10):e465-e474. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30141-2. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28919087.
- (101) Simon N, Le Guellec C, Laporte S. Analyse pharmacocinétique de population. *Médecine thérapeutique*. 2005;11(3):212-218.
- (102) Southan C, Sharman JL, Benson HE, Faccenda E, Pawson AJ, Alexander SPH, et al. The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY in 2016: towards curated quantitative interactions between 1300 protein targets and 6000 ligands. *Nucl Acids Res* 2016; 44: D1054–68.
- (103) Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Apr;27(2):302-45. doi: 10.1128/CMR.00111-13. PMID: 24696437; PMCID: PMC3993098.
- (104) Tang WM, Chiu KY, Ng TP, Yau WP, Ching PT, Seto WH. Efficacy of a single dose of cefazolin as a prophylactic antibiotic in primary arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2003 Sep;18(6):714-8. doi: 10.1016/s0883-5403(03)00201-8. PMID: 14513443.
- (105) Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA), Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, Jeppsson A, Koster A, Osnabrugge RL, Ranucci M, Ravn HB, Vonk ABA, Wahba A, Boer C. 2018. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 32:88-120
- (106) Toulouse E, Masseguin C, Lafont B, McGurk G, Harboun A, Roberts J, Granier S, Dupeyron A, Bazin JE. 2018. French legal approach to clinical research. *Anaesth Crit Care Pain Med* 37:607-614
- (107) Tunblad K, Lindbom L, McFadyen L, Jonsson EN, Marshall S, Karlsson MO. The use of clinical irrelevance criteria in covariate model building with application to dofetilide

pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2008 Oct;35(5):503-26. doi: 10.1007/s10928-008-9099-z. Epub 2008 Nov 15. PMID: 19011957.

- (108) Van Kralingen S, Taks M, Diepstraten J, van de Garde EM, van Dongen EP, Wiezer MJ, van Ramshorst B, Vlamincx B, Deneer VH, Knibbe CA. Pharmacokinetics and protein binding of cefazolin in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011 Oct;67(10):985-92. doi: 10.1007/s00228-011-1048-x. Epub 2011 Apr 16. PMID: 21499760.
- (109) Vanhegan IS, Malik AK, Jayakumar P, Ul Islam S, Haddad FS. A financial analysis of revision hip arthroplasty: the economic burden in relation to the national tariff. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 May;94(5):619-23. doi: 10.1302/0301-620X.94B5.27073. PMID: 22529080.
- (110) Veltman ES, Lenguerrand E, Moojen DJF, Whitehouse MR, Nelissen RGHH, Blom AW, Poolman RW. Similar risk of complete revision for infection with single-dose versus multiple-dose antibiotic prophylaxis in primary arthroplasty of the hip and knee: results of an observational cohort study in the Dutch Arthroplasty Register in 242,179 patients. *Acta Orthop.* 2020 Dec;91(6):794-800. doi: 10.1080/17453674.2020.1794096. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32698642.
- (111) Wang C, Kang P, Ma J, Yue C, Xie J, Pei F. Single-dose tranexamic acid for reducing bleeding and transfusions in total hip arthroplasty: a double-blind, randomized controlled trial of different doses. *Thromb Res* 2016; 141: 119–23.
- (112) Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002 Apr;23(4):183-9. doi: 10.1086/502033. PMID: 12002232.
- (113) Yamada K, Matsumoto K, Tokimura F, Okazaki H, Tanaka S. Are bone and serum cefazolin concentrations adequate for antimicrobial prophylaxis? *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Dec;469(12):3486-94. doi: 10.1007/s11999-011-2111-8. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21968901; PMCID: PMC3210253.
- (114) Yasuda SU, Zhang L, Huang SM. The role of ethnicity in variability in response to drugs: focus on clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Sep;84(3):417-23. doi: 10.1038/clpt.2008.141. Epub 2008 Jul 9. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther.* 2009 Dec;86(6):683. PMID: 18615002.
- (115) Zufferey PJ, Lanoiselée J, Chapelle C, Borisov DB, Bien JY, Lambert P, Philippot R, Mollieux S, Delavenne X; investigators of the PeriOperative Tranexamic acid in hip arthroplasty (PORTO) Study. Intravenous Tranexamic Acid Bolus plus Infusion Is Not More

Effective than a Single Bolus in Primary Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*. 2017 Sep;127(3):413-422. doi: 10.1097/ALN.0000000000001787. PMID: 28692467.

- (116) Zufferey PJ, Lanoiselée J, Graouch B, Vieille B, Delavenne X, Ollier E. Exposure-Response Relationship of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2021 Feb 1;134(2):165-178. doi: 10.1097/ALN.0000000000003633. PMID: 33316069.
- (117) Zufferey PJ, Merquiol F, Laporte S, Decousus H, Mismetti P, Auboyer C, et al. Do antifibrinolytics reduce allogeneic blood transfusion in orthopedic surgery? *Anesthesiology* 2006; 105: 1034–46.

Liste des travaux

Publications écrites, internationales, indexes, avec comité de lecture

Lanoiselée J, Zufferey PJ, Ollier E, Hodin S, Delavenne X; PeriOpeRative Tranexamic acid in hip arthrOplasty (PORTO) study investigators. Is tranexamic acid exposure related to blood loss in hip arthroplasty? A pharmacokinetic-pharmacodynamic study. Br J Clin Pharmacol. 2018 Feb;84(2):310-319. doi: 10.1111/bcp.13460. Epub 2017 Nov 28. PMID: 29193211; PMCID: PMC5777664.

Lanoiselée J, Zufferey PJ, Hodin S, Tamisier N, Gergelé L, Palao JC, Campisi S, Molliex S, Morel J, Delavenne X, Ollier E. Pharmacokinetic Model for Cefuroxime Dosing during Cardiac Surgery under Cardiopulmonary Bypass. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Nov 17;64(12):e01687-20. doi: 10.1128/AAC.01687-20. PMID: 33020154; PMCID: PMC7674023.

Lanoiselée J, Chauv R, Hodin S, Bourayou S, Gibert A, Philippot R, Molliex S, Zufferey PJ, Delavenne X, Ollier E. Population pharmacokinetic model of cefazolin in total hip arthroplasty. Sci Rep. 2021 Oct 5;11(1):19763. doi: 10.1038/s41598-021-99162-7. PMID: 34611213; PMCID: PMC8492877.

Communications en congrès

Communication orale et affichée au congrès SFAR 2019 :

« Evaluation de la variabilité pharmacocinétique de la céfuroxime sous circulation extra-corporelle »

J. Lanoiselée, E. Ollier, S. Hodin, N. Tamisier, S. Campisi, L. Gergelé, S. Molliex, J. Morel, P. Zufferey, X. Delavenne

Communication affichée au congrès SFAR 2016 et orale au congrès SFPT 2017 :

« Existe-il une relation entre les concentrations sanguines d'acide tranexamique et le saignement après prothèse totale de hanche ? Analyse pharmacocinétique / pharmacodynamique de l'étude PORTO »

J. Lanoiselée, E. Ollier, S. Hodin, S. Molliex, P.J. Zufferey, X. Delavenne

Communication orale et affichée au congrès SFAR 2016 :

« Faut-il prolonger l'administration d'acide tranexamique après une injection préopératoire dans la prothèse totale de hanche ? Étude PORTO : essai randomisé contrôlé en double aveugle »

J. Lanoiselée, P. Lambert, C. Chapelle, J.Y. Bien, L. Burnol, S. Sève, S. Passot, S. Molliex, X. Delavenne, P.J. Zufferey

Communication affichée au congrès SFAR 2015 :

« Évaluation de la « dose col » (injection d'une faible dose de lidocaïne dans le cathéter péridural) sur l'avancée du travail en anesthésie obstétricale »

Anesthésie & Réanimation, Volume 1, Supplement 1, September 2015, Pages A187–A188
J. Lanoiselée, S. Molliex, P. Derail, A. Cantais

Communication affichée au congrès SFAR 2014 :
« Enoxaparine curative en postopératoire : l'administration est-elle infra-thérapeutique ? »
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, Volume 33, Issue null, Page A330
J. Lanoiselée, P.J. Zufferey, S. Molliex

Autres

Zufferey PJ, Dupont A, Lanoiselée J, Bauters A, Poissy J, Goutay J, Jean L, Caplan M, Levy L, Susen S, Delavenne X. Pharmacokinetics of enoxaparin in COVID-19 critically ill patients. *Thromb Res.* 2021 Sep;205:120-127. doi: 10.1016/j.thromres.2021.07.010. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34311154; PMCID: PMC8294601.

Zufferey PJ, Lanoiselée J, Graouch B, Vieille B, Delavenne X, Ollier E. Exposure-Response Relationship of Tranexamic Acid in Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2021 Feb 1;134(2):165-178. doi: 10.1097/ALN.0000000000003633. PMID: 33316069.

Zufferey PJ, Lanoiselée J, Chapelle C, Borisov DB, Bien JY, Lambert P, Philippot R, Molliex S, Delavenne X; investigators of the PeriOperative Tranexamic acid in hip arthroplasty (PORTO) Study, "Intravenous Tranexamic Acid Bolus plus Infusion Is Not More Effective than a Single Bolus in Primary Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial," *Anesthesiology* 127, no. 3 (2017): 413–22.

Delavenne X, Ollier E, Chollet S, Sandri F, Lanoiselée J, Hodin S, Montmartin A, Fuzellier JF, Mismetti P, Gergelé L, "Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model for Unfractionated Heparin Dosing during Cardiopulmonary Bypass," *British Journal of Anaesthesia* 118, no. 5 (May 1, 2017): 705–12.

Ollier E, Hodin S, Lanoiselée J, Escal J, Accassat S, De Magalhaes E, Basset T, Bertoletti L, Mismetti P, Delavenne X, "Effect of Activated Charcoal on Rivaroxaban Complex Absorption," *Clinical Pharmacokinetics* 56, no. 7 (July 2017): 793–801.