

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine.



ANNEE 1992

THESE N° *1111*

**ETUDE DE LA DIFFUSION
CUTANEE DES ANTIBIOTIQUES
A PARTIR DES MODELES
EXPERIMENTAUX.**

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 17 avril 1992.

par

Philippe NEGRIER

né le 9 juin 1960 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC	PRESIDENT
Madame le Professeur BORDESSOULE	JUGE
Monsieur le Professeur DENIS	JUGE
Monsieur le Professeur TREVES	JUGE
Madame le Docteur MOUNIER	MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur BERNARD	MEMBRE INVITE



Ex 2

Sipil: 376445

UNIVERSITE DE LIMOGES
Faculté de Médecine.



ANNEE 1992

THESE N° *M/H*

**ETUDE DE LA DIFFUSION
CUTANEE DES ANTIBIOTIQUES
A PARTIR DES MODELES
EXPERIMENTAUX.**

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 17 avril 1992.

par

Philippe NEGRIER

né le 9 juin 1960 à Limoges (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC.....	PRESIDENT
Madame le Professeur BORDESSOULE	JUGE
Monsieur le Professeur DENIS	JUGE
Monsieur le Professeur TREVES	JUGE
Madame le Docteur MOUNIER	MEMBRE INVITE
Monsieur le Docteur BERNARD	MEMBRE INVITE

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOIGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes

LEROUX-ROBERT Claude	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
LOUBET René	Anatomie pathologique
MALINVAUD Gilbert	Hématologie
MENIER Robert	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie infantile
OLIVIER Jean-Pierre	Radiothérapie et Cancérologie
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PESTRE-ALEXANDRE Madeleine	Parasitologie
PILLEGAND Bernard	Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
PIVA Claude	Médecine légale
RAVON Robert	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie
ROUSSEAU Jacques	Radiologie
SAUTEREAU Denis	Hépatogastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis	Gynécologie-Obstétrique
TREVES Richard	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VANDROUX Jean-Claude	Biophysique
WEINBRECK Pierre	Maladies infectieuses

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur JM. BONNETBLANC

Professeur des Universités de Dermatologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de service

Monsieur , vous nous avez accueilli dans votre service et fait bénéficier de votre expérience et de votre savoir .

Nous sommes fiers de compter parmi vos élèves .

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect .

Madame le Professeur D. BORDESSOULE
Professeur des Universités d'Hématologie et de Transfusion
Médecin des Hôpitaux

Madame, nous avons toujours apprécié vos qualités d'enseignante, nous avons été très sensible à la gentillesse de votre accueil et à votre disponibilité.

Vous avez accepté de juger ce travail; nous vous en remercions et vous assurons de notre profond respect.

Monsieur le Professeur F. DENIS

Professeur des Universités de Bactériologie et de Virologie

Biologiste des Hôpitaux

Chef de service

Monsieur , vous nous avez toujours accueilli
avec gentillesse et apporté votre aide avec
compréhension et efficacité .

Nous vous en remercions et apprécions l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger
ce travail .

Monsieur le Professeur R. TREVES
Professeur des Universités de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Nous avons pu, au cours de nos études,
apprécier l'étendue de vos connaissances
et la qualité de votre enseignement .

Veillez trouver ici l'expression de notre
respectueuse considération .

Madame le Docteur M. MOUNIER
Pharmacienne des Hôpitaux
Maître de conférence des Universités

Sans vous, ce travail n'aurait pas été possible.
Vous nous avez supporté et guidé sans jamais
fléchir.
Soyez assurée de notre profonde reconnaissance
et de toute notre amitié.

Monsieur le Docteur P. BERNARD

Médecin des Hôpitaux

Docteur és sciences

Vous nous avez inspiré ce travail.

Nous avons toujours apprécié votre grande
rigueur intellectuelle ainsi que l'étendue de vos
connaissances que vous nous avez toujours
fait partager.

Soyez assuré de notre reconnaissance.

à Isabelle et Pierre

avec tout mon amour

à mes parents

pour ce que je suis

à mes grands-parents

avec toute mon affection

à mes beaux-parents

pour leur aide et leurs encouragements

à Françoise et Elisa

à ma famille et belle famille

à Erik, Franck, Henri, Jean-Christophe, Jean-Marie, Yann...

à mes amis, compagnons d'internat et de billard

à Marie-Françoise IMBERT

pour son aide précieuse, avec tous mes
remerciements

Monsieur le Docteur BEDANE
Chef de Clinique des Universités
Assistant des Hôpitaux

Nous tenons à vous remercier de toute
la gentillesse et de la disponibilité dont vous
avez fait preuve au cours de ces quatre années.
Vous restez un exemple difficile à égaler.
Soyez assuré de toute notre reconnaissance
et de toute notre amitié.

P L A N

- I - INTRODUCTION.
- II - STRUCTURE ET COMPOSITION DU REVETEMENT CUTANE.
 - A - Architecture cutanée.
 - B - Composition biochimique de la peau humaine.
- III - RAPPEL DE PHARMACOCINETIQUE.
 - A - Notions générales de pharmacocinétique.
 - B - Rappel sur la diffusion extra-vasculaire des antibiotiques.
 - C - Influence de la liaison entre antibiotique et protéine sur la pharmacocinétique.
- IV - REVUE DES DIFFERENTS MODELES EXPERIMENTAUX PERMETTANT L'ETUDE DE LA DIFFUSION INTERSTITIELLE CUTANEE DES ANTIBIOTIQUES.
 - A - Exsudats cutanés et sous-cutanés.
 - B - Caillots de fibrine.
 - C - Cages tissulaires.
 - D - Fenêtres cutanées.
 - E - Chambre cutanée.
 - F - Bulles de succion.
 - G - Bulles de cantharidine.
 - H - Fil de coton sous cutané.
 - I - Modèles des tissus entiers.

**V - DOSAGE DE DIVERS ANTIBIOTIQUES DANS LA PEAU TOTALE
D'ANIMAUX DE LABORATOIRE (RONGEURS).**

A - Etude portant sur la peau de lapin.

B - Etude portant sur la peau de souris de laboratoire.

VI - CONCLUSION.

BIBLIOGRAPHIE.

I - INTRODUCTION.

Le choix d'un antibiotique dans le traitement d'une infection bactérienne cutanée dépend essentiellement de données empiriques, comme les résultats d'études cliniques [23]. Mais ces études cliniques ne sont pas suffisantes pour démontrer qu'un antibiotique est plus ou moins efficace qu'un autre [30].

Aussi, l'échec d'un traitement antibiotique peut-il provenir de l'utilisation inadéquate d'une molécule, à cause de son spectre, de sa diffusion, de sa dose ou de sa voie d'administration [33].

Le choix du schéma thérapeutique doit tenir compte des propriétés anti-bactériennes et des caractères pharmacocinétiques du produit [30].

La connaissance de la distribution vasculaire et extravasculaire d'un antibiotique permet de déterminer s'il est possible de l'utiliser en pathologie infectieuse [90,118,126].

La majorité des infections siégeant dans le compartiment extravasculaire, l'étude des concentrations interstitielles est plus importante que celle des concentrations sériques [29,39,111], car ces dernières ne reflètent absolument pas les concentrations tissulaires [45,104].

L'étude de la distribution cutanée des antibiotiques nous paraît être un préambule nécessaire et obligatoire pour l'élaboration de nos schémas thérapeutiques.

Avant d'entreprendre nous-mêmes une étude sur la pharmacocinétique d'un antibiotique dans la peau, nous avons passé en revue les multiples modèles d'étude de la diffusion des antibiotiques dans le liquide interstitiel, souvent assimilé au compartiment extravasculaire de la peau.

Du fait de problèmes éthiques [146], l'expérimentation humaine était difficile à envisager [38], aussi nous sommes-nous tournés vers un modèle animal permettant l'étude de la diffusion des antibiotiques dans le revêtement cutané entier.

Nous nous sommes exposés à des problèmes méthodologiques et physiologiques [19,61,62,81] qui nous ont éloignés des conditions physiopathologiques humaines que nous comptions étudier, mais l'étude entreprise ne constitue qu'une étape préliminaire.

II - STRUCTURE ET COMPOSITION DU REVETEMENT CUTANE.

A - ARCHITECTURE CUTANEE. [60]

La peau est certainement l'organe qui possède la plus grande surface de tout l'organisme (1,82 m² pour 70 kg de poids corporel).

Elle est composée de trois compartiments :

1 - L'EPIDERME.

Il représente 0,04 à 0,5 mm de l'épaisseur totale de la peau qui varie de 1,5 à 4 mm. C'est un épithélium kératinisé, pluri-stratifié, continuellement renouvelé. Ses diverses couches correspondent aux différents stades de la différenciation (maturation) cornée. Il joue un rôle essentiel de barrière protectrice.

2 - LE DERME.

Il associe structure fibreuse et structure amorphe. Les fibres collagènes et les fibres élastiques assurent la cohésion architecturale de tout le tégument et protègent des contraintes mécaniques. Sa composante amorphe associant glycoaminoglycanes et glycoprotéines joue un rôle essentiel dans le stockage de l'eau.

La jonction entre derme et hypoderme est assez tranchée.

3 - L'HYPODERME.

C'est un tissu conjonctif lâche, composé de lobules contenant les adipocytes, séparés les uns des autres par des cloisons conjonctives. Il représente une importante réserve énergétique.

4 - LA VASCULARISATION CUTANEE. [53].

Le système vasculaire cutané est complexe (figure N.1) et est surdimensionné par rapport aux besoins nutritionnels des tissus qu'il irrigue.

Issues des artères musculaires qui perforent le fascia, les artères hypodermiques constituent par leurs branches horizontales le plexus artériel profond d'où partent les collatérales destinées aux annexes, ainsi que les artères ascendantes du derme, dites artères en candélabre. Ces dernières s'anastomosent en un plexus artériolaire sous papillaire ou superficiel, d'où partent les artérioles pré-capillaires terminales, qui réalisent, par anastomose entre capillaire artériel et veineux les anses capillaires des papilles dermiques.

Les voies de drainage veineux forment par anastomose entre les veinules post-capillaires, deux plexus veineux sous papillaires, le premier superficiel et le second profond. Ils se drainent dans les veines descendantes du derme, qui se terminent en un plexus veineux profond hypodermique d'où sont issues les veines sous cutanées.

Ce système vasculaire joue un rôle essentiel dans la thermorégulation de l'organisme. Il existe de nombreuses anastomoses entre les deux pools artériels et veineux (pré-capillaire et pré-artériolaire) qui réalisent de véritables shunt, permettant de réduire le flux artériel au niveau des structures superficielles.

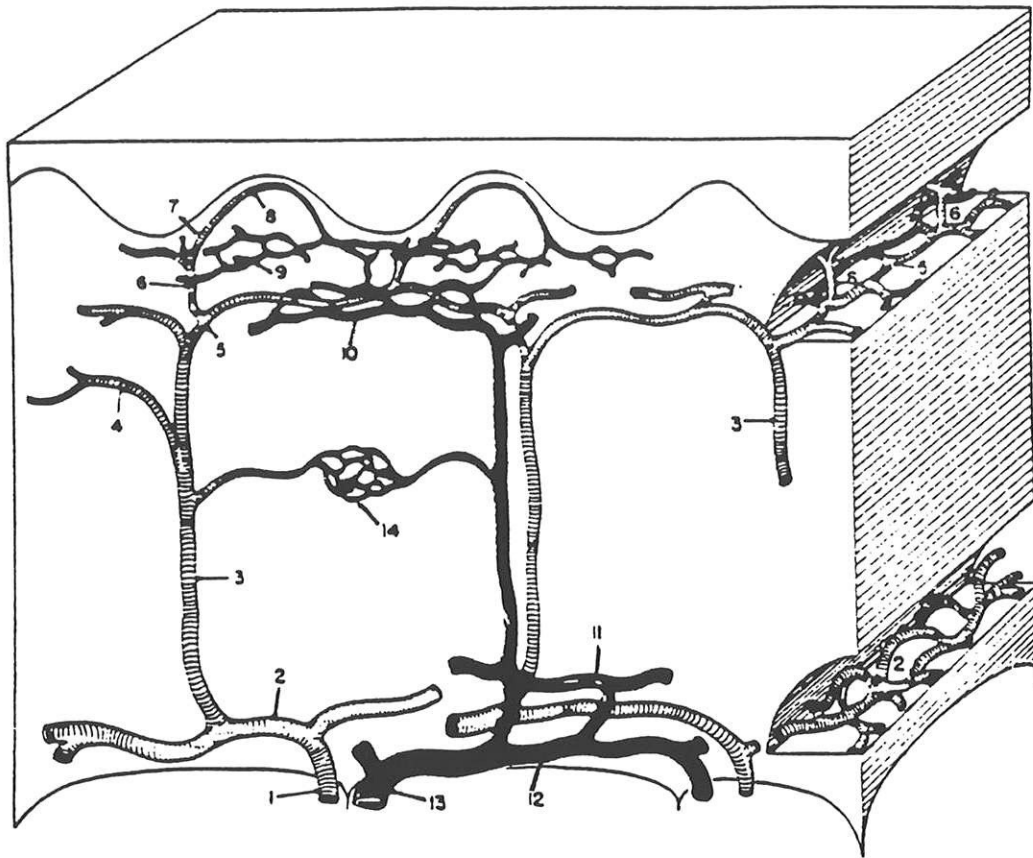


Figure N.1 : d'après GROSSHANS [53]
Vascularisation de la peau.

- 1 - Artère sous-cutanée.
- 2 - Plexus artériel profond.
- 3 - Artère en "candélabre".
- 4 - Arcade artérielle du derme.
- 5 - Plexus artériel sous-papillaire.
- 6 - Artériole papillaire.
- 7 - Artériole pré-capillaire.
- 8 - Anse capillaire de la papille dermique.
- 9 - Plexus veineux sous-papillaire superficiel.
- 10 - Plexus veineux sous-papillaire profond.
- 11 et 12 - Plexus veineux profond.
- 13 - Veine sous-cutanée.
- 14 - Glomus neuro-myo-artériel de MASSON.

B - COMPOSITION BIOCHIMIQUE DE LA PEAU HUMAINE.

Si la nature des constituants cutanés est assez bien déterminée, leur quantification est difficile à évaluer. La constitution de la peau est variable en fonction des individus, de leur âge, de leur sexe et de la localisation du prélèvement.

On estime que l'eau représente 60 à 80 % du poids total de la peau.

70 à 80 % du poids sec est constitué par les collagènes et la teneur en lipides avoisine 15 %.

L'espace de diffusion des médicaments dans la peau est essentiellement liquide. Ce fluide interstitiel est d'accès difficile. Les échantillons recueillis au moyen de divers artifices ne correspondent certainement pas au fluide naturel.

III - RAPPEL DE PHARMACOCINETIQUE.

A - NOTIONS GENERALES DE PHARMACOCINETIQUE.

"La pharmacocinétique est l'étude de la résorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion des médicaments.

La distribution des médicaments est influencée par leur affinité pour les protéines sériques et pour les constituants tissulaires.

La distribution détermine la quantité de principe actif qui se trouve dans le sang et les tissus" [7].

1 - MODELE OUVERT A UN COMPARTIMENT.

Quand la diffusion tissulaire est très rapide, on considère que les compartiments vasculaires et tissulaires sont à l'équilibre. La cinétique du médicament peut alors être représentée par un modèle ouvert unicompartmental.

L'équation s'établit selon la formule suivante :

$$C(t) = C_0 e^{-k_e t}$$

où $C(t)$ est la concentration au temps t

C_0 la concentration initiale post-injection,

et k_e la constante apparente d'élimination.

Sur une échelle semi-logarithmique, ce modèle se traduit par une droite dont l'équation est :

$$\ln C(t) = \ln C_0 - k_e t$$

2 - MODELE OUVERT MULTICOMPARTMENTAL.

Par contre, si la diffusion tissulaire est lente, la cinétique est assimilable à celle d'un modèle multicompartimental, généralement ramené à un modèle bicompartimental ouvert.

La cinétique se décompose en deux phases. La phase rapide dite de distribution correspond à la diffusion de la molécule dans le compartiment périphérique et à son élimination simultanée du compartiment central. La phase lente dite d'élimination débute dès que les deux compartiments sont à l'équilibre.

L'équation prend la forme d'une double exponentielle [78,100] (figure N.2).

$$C(t) = A_0 e^{-\alpha t} + B_0 e^{-\beta t}$$

où A_0 correspond à la concentration initiale de la phase de distribution, B_0 à la concentration initiale de la phase d'élimination. [α et β sont les constantes apparentes respectivement de la phase de distribution et de la phase d'élimination].

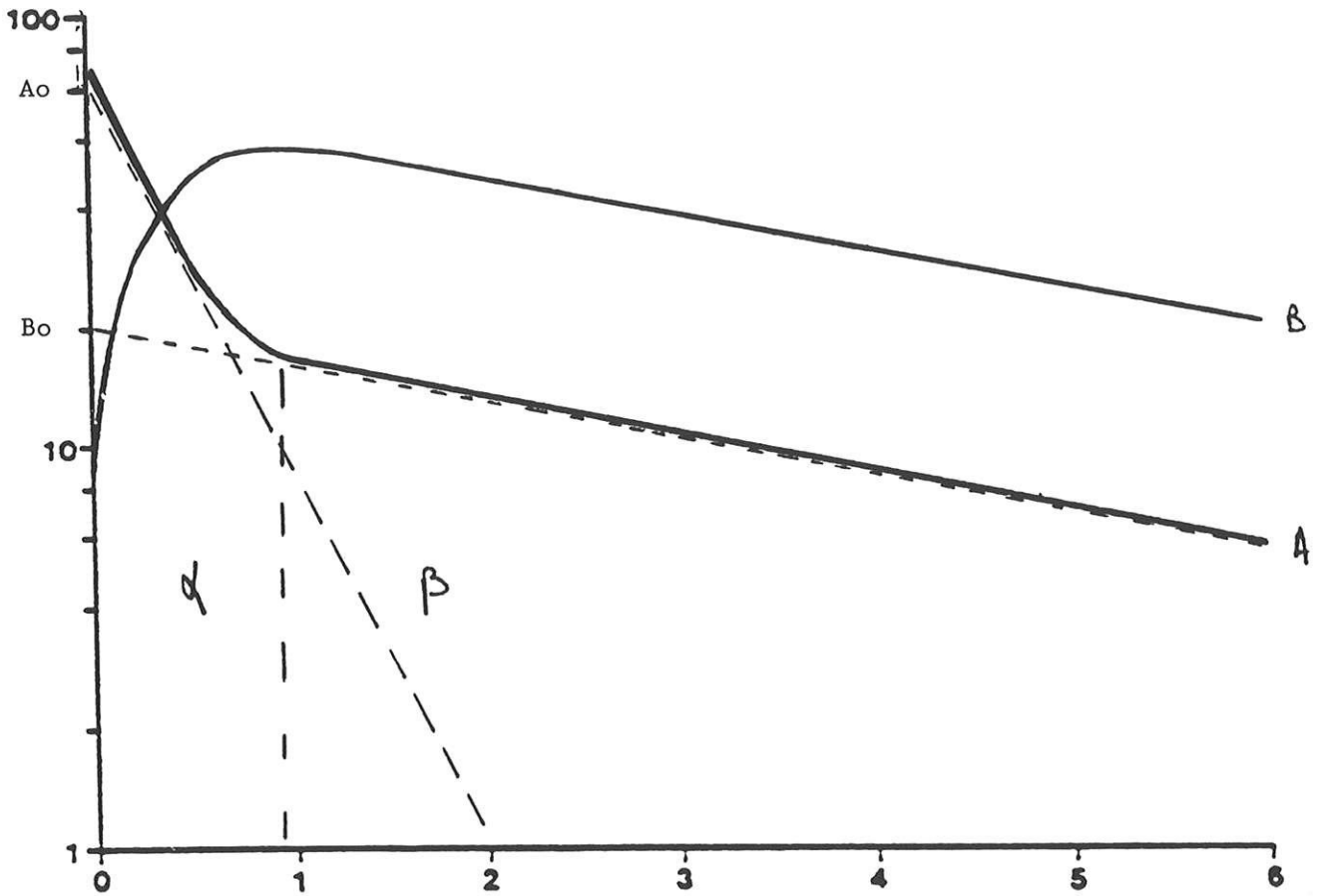


FIGURE N.2 : Phénomène de distribution après administration parentérale d'une molécule donnée, entre compartiment central (A) ou vasculaire et compartiment périphérique (B) ou tissulaire. α phase de distribution et β phase d'élimination.

Les concentrations sériques ne sont le reflet des concentrations tissulaires que durant la phase d'élimination (figure N.2)

B - RAPPEL SUR LA DIFFUSION EXTRAVASCULAIRE DES ANTIBIOTIQUES.

C'est la loi de FICK qui régit la diffusion des antibiotiques d'un milieu à un autre [123].

Seule la fraction libre de la molécule diffuse de façon passive jusqu'à l'équilibration des pressions hydrostatiques (de chaque compartiment), de part et d'autre de l'interface de séparation.

Ainsi, la pénétration d'une molécule à travers une surface perméable et dans un volume défini est fonction, non seulement du gradient de concentration établi entre les deux compartiments, mais aussi du rapport surface sur volume du compartiment de diffusion. L'équation qui représente ce mouvement s'établit ainsi [105] :

$$dc/dt = P . \Delta c . SA/V$$

où dc sur dt représente la variation en fonction du temps de la concentration tissulaire, P est le coefficient de perméabilité de la surface de diffusion,

ΔC , le gradient de concentration entre les deux compartiments et SA/V le ratio surface sur volume de diffusion du compartiment de diffusion.

En pratique, plus le ratio surface sur volume est important, plus les courbes de concentration en fonction du temps du compartiment périphérique sont proches de celles du compartiment central [99,105,123] (figure N.3).

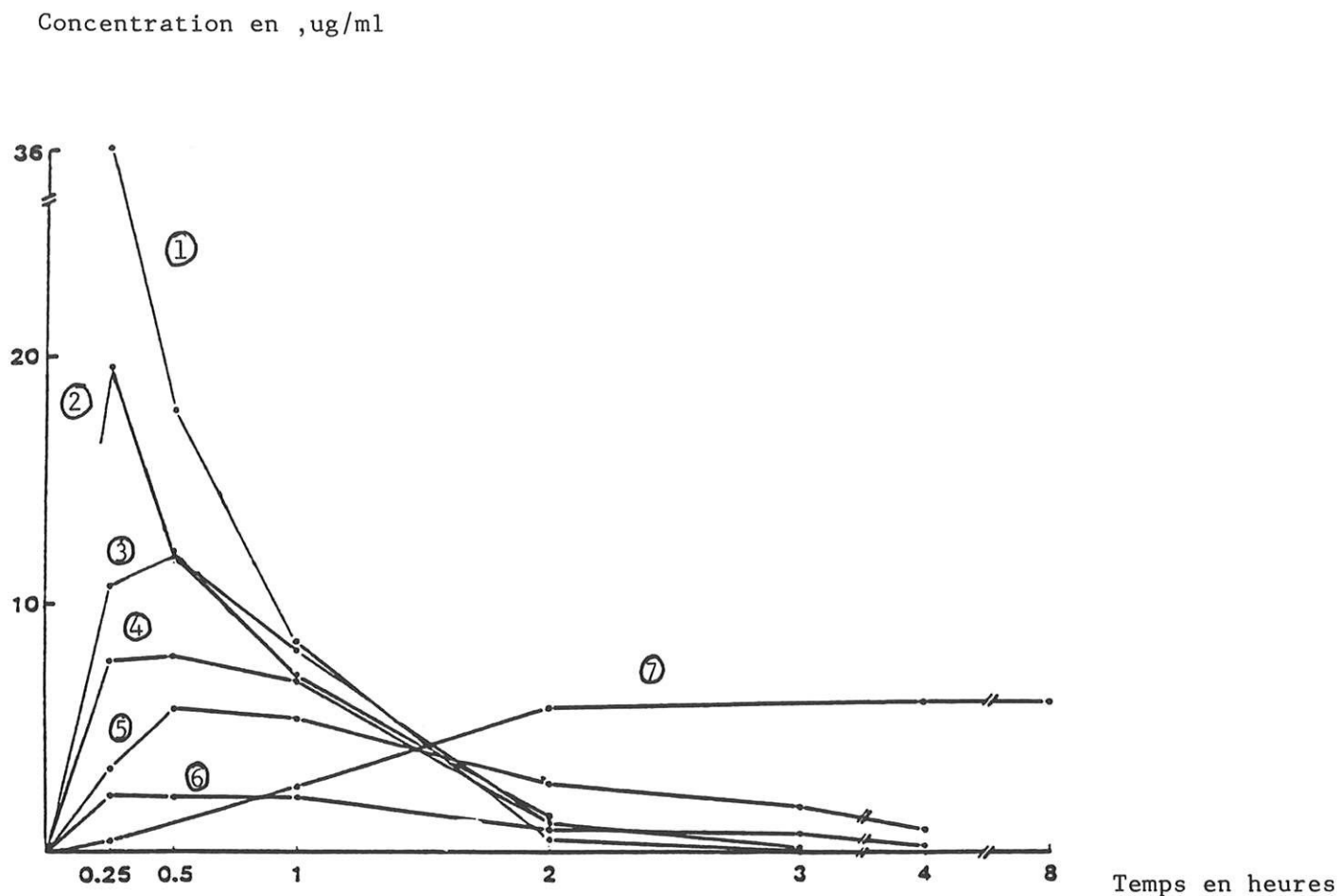


FIGURE N.3 : d'après RYAN - 1985 [99]
Etude de la diffusion dans divers compartiments
de la CEFUROXIME chez le lapin (25 mg/kg en IM
sauf pour ⑦:50 mg/kg en IM).

- ① Sérum
- ② Exsudat sous-cutané (méthode disque sous-cutané) ($SA/V > 100$)
- ③ Péritoine ($SA/V = 150$)
- ④ Plèvre ($SA/V = 100$)
- ⑤ Péricarde ($SA/V = 10$)
- ⑥ Humeur aqueuse ($SA/V < 10$)
- ⑦ Cage tissulaire sous-cutanée ($SA/V = 0,3 \text{ cm}^{-1}$)

Ainsi, à ratio surface sur volume de diffusion équivalent, les résultats obtenus à partir de modèles différents doivent se traduire par des cinétiques comparables [1,22,30,49,103,104].

De plus, si le ratio est important, supérieur à 100, les qualités du modèle l'emportent sur les facteurs intrinsèques de diffusion, comme la liaison protéique [74].

Au total, il paraît nécessaire, quand on compare les résultats obtenus à partir de modèles de diffusion différents, de les rapporter au ratio surface sur volume de diffusion des modèles utilisés [99].

C - INFLUENCE DE LA LIAISON ENTRE ANTIBIOTIQUE ET PROTEINE SUR LA PHARMACOCINETIQUE.

Bien sûr, la liaison aux protéines n'est pas le seul paramètre de la diffusion des antibiotiques. Mais, à la différence de la liposolubilité ou du pKa, il s'agit de la variable la mieux étudiée.

1 - NATURE DE LA LIAISON ENTRE ANTIBIOTIQUE ET PROTEINE.

Il semble qu'antibiotique et protéine soient unis par différentes forces qui associeraient liaison ionique [134], liaison hydrophobe et même liaison covalente [94].

L'établissement de la liaison est très rapide [42,95,134] et réversible [94], avec cependant une certaine proportion de fixation définitive [95].

L'association se fait de préférence avec l'albumine pour les bêtalactamines [64] et avec l'alpha glycoprotéine acide pour les macrolides [34].

2 - METHODE DE DETERMINATION DU TAUX DE LIAISON D'UN ANTIBIOTIQUE AUX PROTEINES.

On utilise généralement une méthode d'ultra-filtration tant in vitro [95] que in vivo [42,74].

3 - PARAMETRES INFLUENCANT LA LIAISON ENTRE ANTIBIOTIQUE ET PROTEINE.

a - La concentration en protéine du milieu étudié.

Il existe une relation proportionnelle entre le pourcentage de liaison d'un antibiotique et la concentration protéique du milieu étudié ; ainsi plus la teneur en protéine est grande, plus le taux de liaison de l'antibiotique aux protéines est important [64,86,95,132]. Et réciproquement, plus la concentration protéique du milieu est importante, plus la fraction libre de l'antibiotique est faible [95] (figure N.4).

Ceci n'est pas sans importance pour la réalisation des dilutions standards, celles-ci devant être réalisées avec un diluant de concentration protéique équivalente à celle de l'échantillon prélevé [63,65].

b - La nature de la protéine.

Pour un même antibiotique, le pourcentage de liaison aux protéines est fonction de l'origine des protéines [63]. Ainsi, il existe une grande variabilité inter-espèce qui explique les fluctuations des résultats et rend difficile la comparaison d'études réalisées en milieu différent [64,94,95].

Pourcentage de sérum

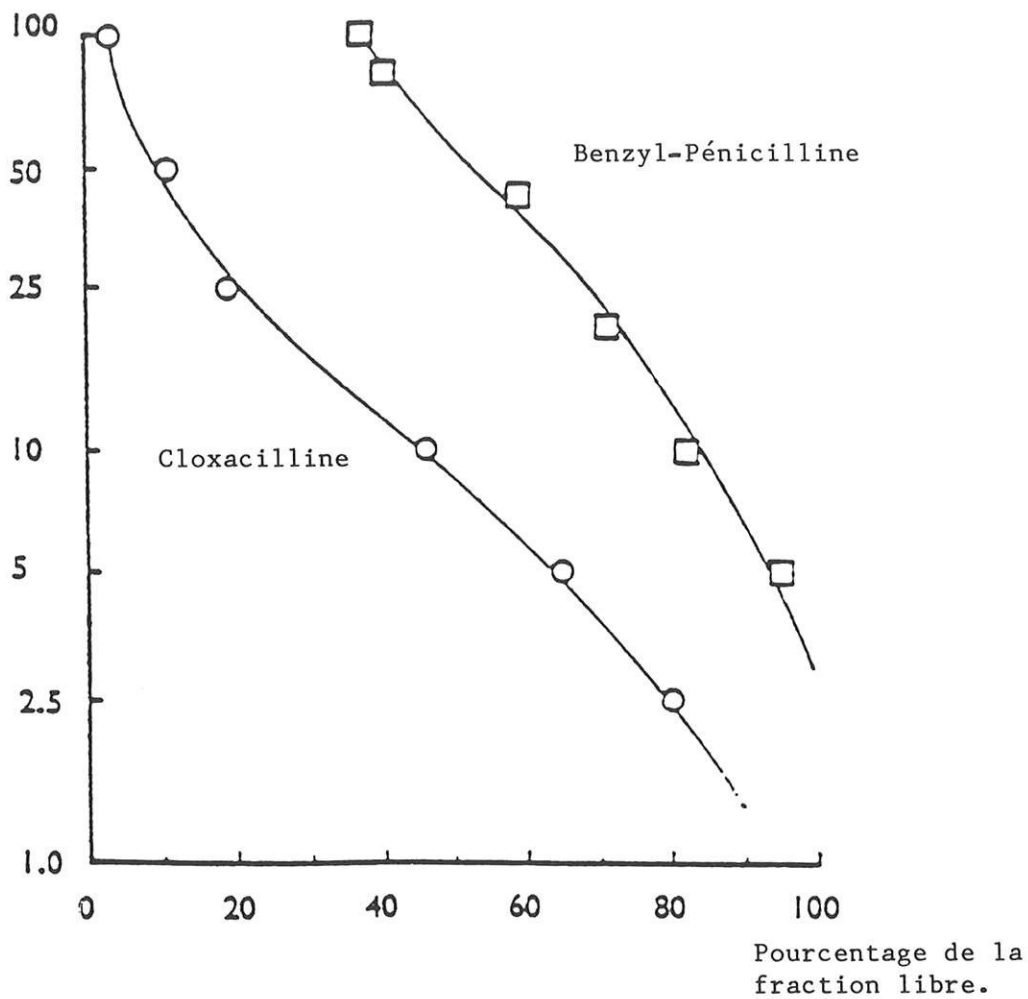


FIGURE N.4 : d'après ROLINSON - 1965 [95]
Influence de la variation de la concentration protéique du milieu sur la liaison entre antibiotique et protéine contenue dans ce milieu.

De même, si les courbes standards ne sont pas réalisées dans des milieux de même origine que ceux des échantillons à doser, on s'expose à des erreurs dans l'évaluation des concentrations des échantillons [65,85].

Par contre, au sein d'une même espèce, les variations inter-individuelles du taux de liaison sont minimales [95].

c - Concentration de l'antibiotique dans l'échantillon.

La fraction libre d'un antibiotique augmente avec la concentration totale de l'antibiotique contenu dans le milieu. Mais les variations du taux de liaison ne sont significatives que si la concentration en antibiotique dépasse 200 ,ug/ml, chiffre rarement atteint dans les conditions thérapeutiques usuelles [42,95,134] (figure N.5).

En fait, la concentration en antibiotique du milieu modifie la fraction libre que si la liaison aux protéines est saturable [42].

d - Influence de la température et du pH.

Dans les conditions standards, ces deux paramètres ne paraissent pas avoir d'effets importants sur la liaison entre antibiotique et protéine [132].

Pourcentage de la fraction libre

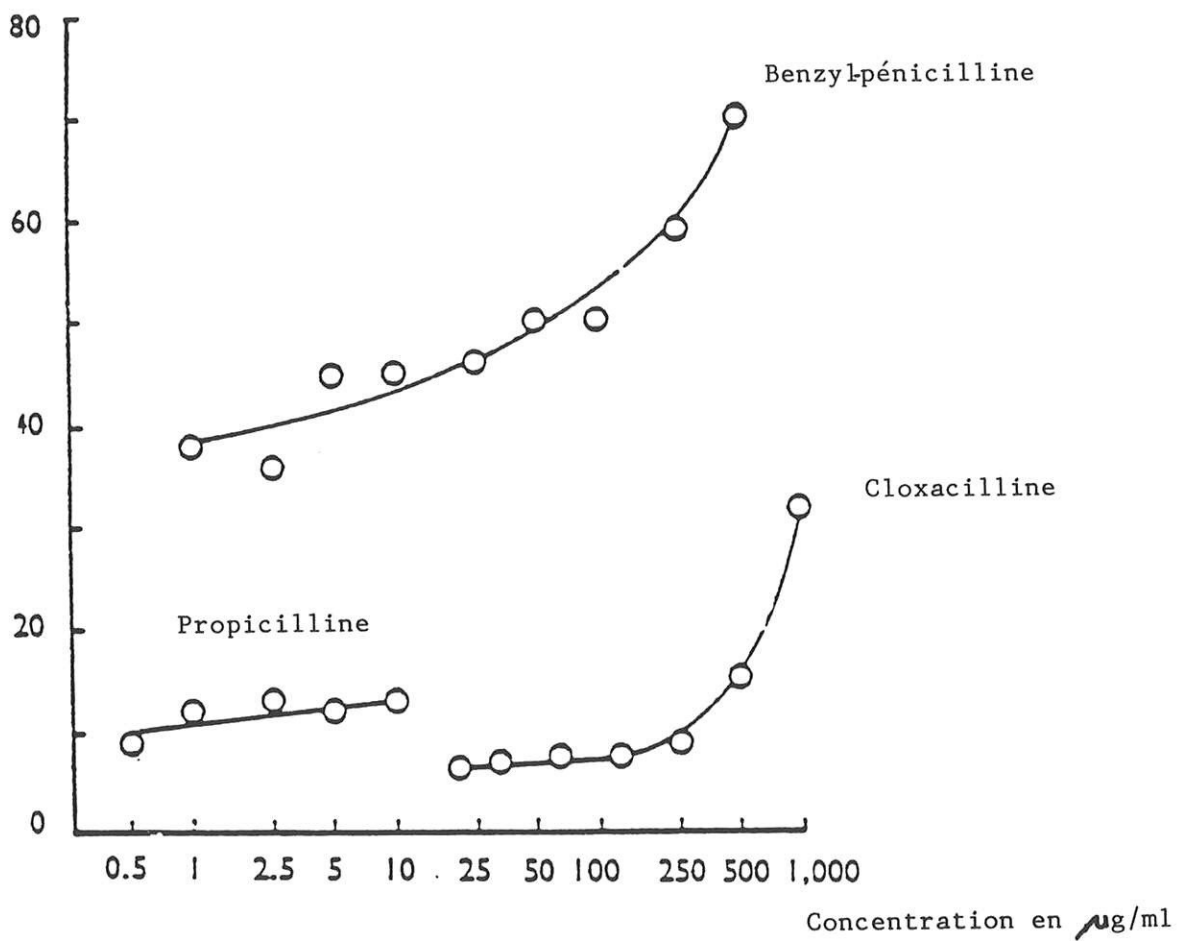


FIGURE N.5 : d'après ROLINSON - 1965 [95]
Influence de la concentration de
l'antibiotique sur son pourcentage de
liaison aux protéines.

e - Influence d'inhibiteurs compétitifs de la fixation des antibiotiques sur les protéines.

Dans le cas des bétalactamines, les inhibiteurs compétitifs ne paraissent pas avoir d'effet sur la fraction libre, à moins que leur concentration ne dépasse 500 µg/ml [69,95].

f - Nature de l'antibiotique.

Chaque antibiotique possède un coefficient de liaison au protéineprotéine qui lui est propre, mais qui est fonction de différents paramètres [95].

4 - INFLUENCE DE LA LIAISON ENTRE ANTIBIOTIQUE ET PROTEINE SUR LA DIFFUSION.

a - Diffusion du compartiment central vers le compartiment périphérique.

Dans les conditions physiologiques, en dehors de toute infection, il apparaît que seule la fraction libre (non liée aux protéines) de l'antibiotique diffuse [71,94,95].

Il s'établit alors une relation inverse entre le taux de liaison aux protéines sériques et la capacité de diffusion extravasculaire d'un antibiotique [69,86]. Ainsi la diffusion d'un antibiotique exprimée en rapport de concentration ou d'aire sous la courbe est inversement proportionnelle au pourcentage de sa liaison aux protéines sériques [14,71]. Ce pourcentage de liaison représente le facteur majeur de la pénétration tissulaire d'un agent antibactérien [14] (tableau N.1).

Molécule	PB (%)	Ratio AUC Ly / AUC s
GENTAMICINE	0	1.0
MECILLAM	5	0.97
AMOXICILLINE	15	0.88
AMPICILLINE	15	0.8
CEFTAZIDINE	17	0.77
Ac. CLAVULANIQUE	20	0.81
CIPROFLOXACINE	30	0.69
TICARCILLINE	40	0.58
TRIMETHOPRIME	50	0.57
SULFADIAZINE	56	0.63
ERYTHROMYCINE	70	0.35
TEMOCILLINE	85	0.56
FLUCLOXACILLINE	96	0.2

TABEAU N° 1 : d' après BERGAN 1987 (14)

relation entre pourcentage de liaison aux protéines sériques et
coefficient de diffusion exprimé en rapport des aires sous la courbe (A.U.C.)
lymphatique sur aire sous la courbe sérique (chez l' homme)

PB : pourcentage de liaison entre protéine sérique et l' antibiotique

La diffusion d'un antibiotique est fonction du gradient de concentration de l'antibiotique libre établi entre les deux compartiments [54].

L'antibiotique lié n'est pas diffusible et un fort taux de liaison aux protéines sériques confère à un antibiotique un statut quasi intravasculaire [71], réduisant d'autant son volume de distribution au volume du compartiment vasculaire [86].

b - Diffusion du compartiment périphérique vers le compartiment central.

La liaison aux protéines extravasculaires retarde l'élimination tissulaire de l'antibiotique. Le pool protéique extravasculaire joue alors un rôle de réservoir [94]. La concentration interstitielle totale (libre et liée) en antibiotique est directement corrélée à la concentration protéique du milieu étudié [41,134]. Cette concentration tissulaire en antibiotique total ne reflète pas la concentration tissulaire en antibiotique libre et ne correspond donc pas à la fraction extravasculaire biologiquement active [86,94].

c - Caractères généraux de la diffusion des antibiotiques . [134].

I. La fraction libre sérique d'un antibiotique très lié aux protéines est plus faible que celle d'un antibiotique moins lié.

II. La concentration totale d'un antibiotique dans un milieu contenant peu de protéines est d'autant plus faible que l'antibiotique est très lié aux protéines.

III. Dans un milieu riche en protéines, la concentration totale d'un antibiotique très lié aux protéines est équivalente à celle d'un antibiotique peu lié.

IV. La concentration tissulaire en antibiotique libre d'un agent antibactérien très lié aux protéines est toujours inférieure à celle d'un agent antibactérien, moins lié aux protéines et ce, quelle que soit la concentration protéique du milieu.

5 - INFLUENCE DE LA LIAISON ENTRE PROTEINE ET ANTIBIOTIQUE SUR L'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE DE LA MOLECULE.

A la différence de la fraction liée aux protéines, seule la fraction libre possède une activité antibactérienne [71,94,95].

L'activité antibactérienne d'une molécule est donc inversement proportionnelle à son pourcentage de liaison aux protéines du milieu étudié [21,64, 95,134]. Ce pourcentage de liaison est lui-même corrélé au logarithme de la concentration protéique du milieu [41,64].

Donc, à concentration totale équivalente, un antibiotique est d'autant plus actif qu'il est peu lié aux protéines [73].

Tout facteur modifiant ce taux de liaison telle l'augmentation de la concentration protéique [41] ou l'adjonction d'inhibiteur compétitif [69] modifie l'activité antibactérienne de la molécule.

L'efficacité d'un antibiotique est corrélée à la concentration de sa fraction libre [84] qui doit nécessairement être supérieure aux concentrations minimales inhibitrices des germes cibles [73]. Plus précisément, un antibiotique n'est efficace que si la concentration de sa fraction libre est maintenue pendant un temps suffisant au-dessus des concentrations minimales inhibitrices des germes impliqués [41].

Certains échecs thérapeutiques rencontrés *in vivo* peuvent être expliqués par l'absence de corrélation qui existe entre activité *in vitro* et activité *in vivo* [48].

Le pouvoir bactéricide du sérum paraît bien mieux corrélé à la concentration en antibiotique libre qu'à la concentration en antibiotique total du milieu [73].

Cependant, **TAWARA** nuance ces propos en les rapportant à différents modèles d'infections expérimentales [119].

Ainsi, pour un modèle dit systémique (péritonite expérimentale), l'efficacité antibactérienne semble assez bien corrélée à l'aire sous la courbe sérique de l'antibiotique libre alors que pour un modèle dit localisé (pneumopathie expérimentale), la relation s'établit plutôt vis à vis de l'aire sous la courbe sérique de l'antibiotique total.

Pour clarifier toutes ces hypothèses, il paraît souhaitable de standardiser, de façon assez stricte, les modèles utilisés et d'exprimer les résultats en concentration d'antibiotique libre rapportés aux concentrations minimales inhibitrices des germes étudiés [84].

6 - INFLUENCE DE LA LIAISON PROTEIQUE SUR
L'ELIMINATION DES ANTIBIOTIQUES.

a - Influence de la liaison protéique
sur l'élimination rénale des
antibiotiques.

Seule la fraction libre est filtrée par le glomérule [134].

La liaison aux protéines sériques réduit la clearance rénale des antibiotiques éliminés par filtration glomérulaire [71], alors qu'elle ne modifie pas celle des antibiotiques éliminés par sécrétion tubulaire [69].

Ainsi, la liaison aux protéines sériques n'influence pas l'élimination rénale des antibiotiques, à moins qu'ils ne soient plus excrétés par filtration glomérulaire que par sécrétion tubulaire [134].

En réalité, si un antibiotique est éliminé par sécrétion tubulaire, la clearance rénale de l'antibiotique total est indépendante de sa liaison aux protéines sériques alors que la clearance de sa fraction libre est proportionnelle à sa liaison aux protéines sériques. A l'inverse, en cas d'élimination par filtration glomérulaire, la clearance rénale de l'antibiotique total est inversement proportionnelle au pourcentage de liaison aux protéines sériques alors que la clearance de la fraction libre en est indépendante [42].

b - Influence de la liaison entre anti-
biotiques et protéines sériques sur
l'excrétion biliaire des
antibiotiques.

Le paramètre contrôlant l'élimination biliaire des céphalosporines est le poids moléculaire [36]. Ainsi, l'élimination biliaire des antibiotiques de poids moléculaire supérieur à 600 est élevée alors qu'elle est faible pour les antibiotiques de poids moléculaire inférieur à 500. Mais pour les céphalosporines de poids moléculaire intermédiaire (de 500 à 600), l'élimination biliaire est proportionnelle à leur taux de liaison aux protéines sériques [36].

c - Influence de la liaison entre
antibiotiques et protéines
tissulaires sur l'élimination de
l'antibiotique du compartiment
périphérique.

La fixation des bêta-lactamines aux constituants cellulaires des milieux interstitiels est minime [71,119].

La liaison entre antibiotiques et protéines contenues dans le milieu de diffusion est importante puisqu'elle retarde l'élimination des antibiotiques fortement liés à ces protéines, jouant ainsi un rôle de "réservoir" [94].

IV - REVUE DES DIFFERENTS MODELES EXPERIMENTAUX PERMETTANT L'ETUDE DE LA DIFFUSION INTERSTI- TIELLE CUTANEE DES ANTIBIOTIQUES.

A - LES EXSUDATS CUTANES ET SOUS-CUTANES.

Le dosage des antibiotiques dans les exsudats cutanés et sous-cutanés a permis d'étudier la diffusion des antibiotiques dans le milieu interstitiel. Les premières études sont anciennes et se confondent avec l'histoire de la pénicilline. COOK , dès 1945 [35] est le premier à effectuer des dosages dans les liquides obtenus par ponction d'oedème sous-cutané secondaire à des syndromes néphrotiques. Peu après, en 1946, FLOREY [45] a eu l'idée d'étudier la cinétique des antibiotiques dans les exsudats de blessures de guerre. Ces travaux ont eu le mérite de montrer l'absence de corrélation entre taux sérique et tissulaire et de montrer le retard d'élimination de la pénicilline dans les exsudats.

Un peu plus tard, UNGAR en 1950 [122], induisant chez le lapin un oedème des parties molles par injection intramusculaire de térébenthine, a réalisé l'un des premiers modèles expérimentaux permettant d'étudier la pharmacocinétique interstitielle des antibiotiques.

Il apparaît, à la lumière des travaux réalisés jusque dans les années 1970, que les études portant sur les exsudats libres étaient sans grande valeur, en raison de l'absence de standardisation. Il faudra attendre le développement des cages tissulaires pour disposer d'un modèle plus cohérent qui permet d'étudier simultanément la diffusion des antibiotiques dans deux liquides interstitiels différents.

1 - MATERIEL ET METHODE.

1-a - Obtention d'un fluide interstitiel de type exsudat.

Chez l'homme, toutes les interventions chirurgicales nécessitant la pose d'un drain aspiratif peuvent être utilisées par ponction directe du drain [43,111].

Chez l'animal, deux méthodes sont utilisées :

- soit la ponction du drain de plaie chirurgicale expérimentale [96],
- soit l'insertion par abord chirurgical de disque de papier absorbant dans l'espace sous-cutané [11,74,75,97].

Les délais nécessaires à la complète inhibition des disques sont assez brefs, de l'ordre de 1 à 2 minutes, mais les quantités de liquide absorbées sont variables et représentent entre deux fois à deux fois et demi le poids sec du disque [11].

1-b - Nature du fluide interstitiel recueilli selon les méthodes des exsudats.

Il faut opposer, drainage de plaie chirurgicale, où le taux de protéines est équivalent à celui du sérum [96] et la méthode des disques où le fluide ne contient que 15 % des protéines sériques [75].

1-c - Méthode de dosage des antibiotiques.

Le plus souvent, c'est une méthode microbiologique de diffusion en milieu solide qui est employée [74]. Les standards sont obtenus selon la même technique, à partir de dilutions effectuées dans du Ringer [75] ou du liquide sous-cutané [97], voire du sérum total [43,74].

2 - RESULTATS.

2-a - Rôle du ratio surface sur volume de diffusion du modèle. (SAIV-)

Selon la méthode des disques, du fait du ratio élevé [99], les courbes de concentration, en fonction du temps dans l'exsudat, sont très proches de celles du sérum [11,75]. On obtient un équilibre rapide [75,97] et souvent une demi-vie d'élimination du secteur interstitiel supérieure à celle du sérum [11,97].

Par contre, avec la méthode des plaies chirurgicales, le ratio SA/V est abaissé par augmentation du volume de diffusion, ce qui est un facteur de dilution, entraînant une minoration des concentrations dans l'exsudat, un retard de diffusion et d'élimination dans le fluide recueilli [111]. Les courbes tissulaires sont différentes des courbes sériques, avec perte du parallélisme [43].

2-b - Rôle de la liaison antibiotique et protéine sérique.

Cette liaison n'apparaît pas comme restrictive sur la diffusion extra-vasculaire avec la méthode des disques [74,75].

Il faut cependant noter que les antibiotiques étudiés sont généralement peu liés aux protéines sériques (moins de 80 %). De plus, les études ne portent pas sur les fractions libres.

Mais, quand les résultats sont exprimés en antibiotique libre ou quand les dosages portent sur des antibiotiques très peu liés, on retrouve alors un parfait équilibre entre les fractions d'antibiotique libre tissulaire et sérique [96,111], prouvant bien que seule la fraction libre sérique diffuse et que la liaison protéique sérique joue un rôle majeur sur la diffusion extra-vasculaire d'un antibiotique donné [96].

2-c - Autres facteurs de diffusion.

A liaison protéique équivalente, plus le pic sérique et la demi-vie sérique sont importants, plus un antibiotique diffuse [75]. Cela s'explique par l'obtention d'un gradient de concentration entre les deux compartiments, important et durable.

2-d - Rôle des modalités d'administration de l'antibiotique.

A dose équivalente, c'est l'obtention rapide de pic sérique élevé qui permet d'obtenir la meilleure diffusion extra-vasculaire [75]. Ainsi, l'injection sous forme de bolus est nettement supérieure à l'administration en perfusion continue.

3 - CONCLUSION.

Le modèle des exsudats sous-cutanés sur disque de papier semble relativement standardisable, à l'exception des inévitables variations d'absorption du support. Il est proche des conditions physiologiques naturelles, si tant est que le fluide interstitiel recueilli soit identique au fluide interstitiel naturel. Il devrait donc permettre l'étude de la diffusion des antibiotiques dans le milieu interstitiel dans les conditions physiologiques.

Par contre, le modèle des plaies chirurgicales expérimentales ou non est difficile à standardiser. Il permet toutefois d'évaluer simplement la diffusion des antibiotiques dans un site infectieux potentiel et donc de déterminer la meilleure molécule utilisable dans le but d'une antibioprophylaxie en chirurgie.

B - CAILLOTS DE FIBRINE.

Il s'agit du plus ancien ou de l'un des plus anciens modèles d'étude de diffusion in vivo des antibiotiques chez l'animal, réalisé à partir d'un milieu de diffusion standardisé, inséré dans l'espace extra-vasculaire [131].

Les études antérieures (avant 1951) portaient sur l'analyse de fluides physiologiques (urine, bile, lymphe...), voire de tissus totaux, des exsudats de plaies [45] ou mêmes des oedèmes des parties molles soit survenant dans des conditions pathologiques (syndrome néphrotique) [35] soit induit [122].

Ces diverses sources de fluide interstitiel n'étant pas indemnes de contamination par divers matériaux [131], la mise au point d'un modèle évitant ces écueils était nécessaire.

1 - MATERIEL ET METHODE.

1-a - Réalisation des caillots de fibrine.

Depuis WEINSTEIN en 1951, les modalités de réalisation des caillots de fibrine n'ont pas été modifiées.

A une solution de fibrinogène humain à 1,5 % [131] ou 2 % [11] disposée dans des moules (tubes de 13 x 100 mm), on ajoute quelques unités (10 à 30) de thrombine bovine, et on laisse incuber 30 mn à 37 degrés.

On obtient ainsi des caillots de fibrine solides, manipulables et bien standardisés [11,75].

L'insertion des caillots chez le lapin [131] se fait sous anesthésie locale, après prémédication [11]. L'incision est suivie d'une hémostase complète, les caillots sont disposés en sous-cutané, par petits groupes, puis la plaie est suturée par des clips [131].

En partant de ce modèle de caillots stériles, certains [20,75] les ontensemencés avec des colonies bactériennes afin d'étudier l'efficacité des antibiotiques. La préparation est donc un peu plus compliquée du fait de l'adjonction de milieu nutritif nécessaire à la croissance de l'inoculum bactérien, mais le principe du caillot de fibrine reste inchangé.

Le taux protéique des caillots stériles est négligeable et celui des caillots infectés reste inférieur à 15 % des protéines sériques [75].

1-b - Méthode de dosage des caillots.

Après avoir séjourné un temps donné dans l'espace sous-cutané, les caillots sont prélevés de façon aseptique et non sanglante pour permettre un dosage qui est réalisé le jour même [11].

1-b-1 - Dissolution.

Les caillots sont pesés et dissous par une solution de Trypsine à 1 % [75] ou 2,5 % [131], de poids équivalent pendant 30 mn à 37 degrés [11].

La Trypsine n'altère pas les capacités anti-bactériennes des antibiotiques et permet donc leur dosage sans dénaturation [11,131].

1-b-2 - Dosage.

La solution ainsi obtenue est placée en quantité définie sur des disques de papier pour être dosée selon une méthode microbiologique [11] de diffusion en milieu solide.

Les standards sont réalisés de la même façon, à partir de solutions de caillots lysés dans lesquelles sont diluées des solutions d'antibiotiques de concentrations connues [11].

2 - RESULTATS.

2-a - In vitro . [11].

Ces études ont pour but d'étudier l'absorption et l'élimination des antibiotiques dans les caillots, à partir de solution de concentration d'antibiotiques et de protéines différentes [11,131].

2-a-1 - Concernant l'étude de l'absorption ou de la diffusion des antibiotiques de la solution vers le caillot, il ressort :

- que pour un même antibiotique la diffusion est inversement proportionnelle à la quantité de protéine contenue dans la solution,
- que toujours pour un même antibiotique, la diffusion est proportionnelle à la quantité d'antibiotique contenue dans la solution,
- que pour des antibiotiques différents, la diffusion est inversement proportionnelle au taux de liaison protéique sérique mesuré chez l'homme.

2-a-2 - Concernant l'élimination des antibiotiques du caillot vers la solution, il apparaît :

- que pour des antibiotiques peu liés aux protéines, la concentration du milieu en protéine n'interfère pas, à la différence des antibiotiques très liés aux protéines, où le retard d'élimination est proportionnel à la concentration de protéine du milieu de diffusion initial, sans qu'intervienne la concentration de protéine du milieu d'élection.

2-b - In vivo : caillots stériles.

[9,10,11]

2-b-1 - Aspect de la courbe concentration du caillot en fonction du temps.

La courbe montre :

- un retard de diffusion par rapport au sérum [11],
- des taux dans le caillot inférieurs aux taux sériques (de l'ordre de 25 % des taux d'antibiotique libre sérique [10]),
- un net retard d'élimination avec obtention de taux dans le caillot, taux qui sont supérieurs aux taux sériques et qui persistent de façon prolongée [11]

2-b-2 - Rôle de la liaison protéique
sérique.

Il existe une relation inverse entre le pourcentage de liaison protéique sérique et le taux de diffusion exprimé par le rapport du pic du caillot sur le pic sérique à 15 mm (Tableau 2 - colonne 5) [10].

2-b-3 - Rôle de la fraction libre
sérique.

Seule la fraction libre sérique des antibiotiques diffuse dans les caillots et ce de la même façon, quel que soit l'antibiotique [10] (tableau 2 - colonne 6).

Ainsi, la pénétration des antibiotiques ne dépend pas de l'aire sous la courbe de l'antibiotique sérique total mais de l'aire sous la courbe de l'antibiotique sérique libre [10].

2-c - In vivo : caillots infectés . [20,75]

Le but de ces études est de déterminer in vivo, une relation entre diffusion extra-vasculaire et efficacité anti-bactérienne.

molécule	PB (%)	C s Total microg/ ml	C s Libre microg/ml	C Caillot microg/ml	Ratio CC/CsT à 15 mn	Ratio CC/CsL
AMPICILLINE	17.5	67.5	55.6	11.3	0.165	0.20
OXACILLINE	75	72.5	18.1	4.7	0.06	0.25
METHICILLINE	21	56.2	44.4	9.7	0.172	0.22
NAFCILLINE	74	76.2	19.4	3.7	0.052	0.19

TABLEAU N° 2. : d'après BARZA 1974 (10)

relation entre liaison protéique et diffusion de l'antibiotique dans

les caillots de fibrine

PB : pourcentage de liaison entre protéine sérique et l'antibiotique

CsT : concentration sérique en antibiotique total

CsL : concentration sérique en antibiotique libre

CC : concentration du caillot

2-c-1 - Pré-requis.

Le statut de caillot infecté ne modifie ni n'altère la cinétique et les propriétés bactériologiques des antibiotiques [20].

Les courbes de diffusion conservent leurs caractères, à savoir : retard de diffusion, retard d'élimination et concentration extra-vasculaire très inférieure aux concentrations sériques.

2-c-2 - Rôle des modalités

d'administration [75].

La méthode du bolus semble d'efficacité supérieure à la perfusion continue ainsi qu'à l'administration fractionnée d'une dose totale équivalente d'antibiotique.

Cela s'explique par de meilleurs pics et aires sous la courbe (A.U.C.) sériques, permettant l'obtention précoce et durable d'un gradient de concentration entre milieu intra-vasculaire et extra-vasculaire qui assure une plus rapide et plus grande diffusion que les autres modes d'administration.

2-c-3 - Corrélation entre paramètre

de diffusion et activité

anti-bactérienne (pour les
bêta-lactamines).

Plus un antibiotique est maintenu longtemps en secteur extra-vasculaire, à des taux supérieurs aux concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) des germes cibles, plus son efficacité est importante [20].

De même, plus le ratio A U C caillot sur sérum est grand, plus l'efficacité est importante (Killing Index) [75].

3 - CONCLUSION.

Le modèle caillots de fibrine est certes de réalisation et d'utilisation peu facile, mais il est bien standardisé, ce qui est un gage de reproductibilité, donc d'utilisation en toute sécurité.

Il est caractérisé par un ratio surface/volume faible [99] qui explique parfaitement les courbes concentration temps obtenues [123].

Enfin, il est assez proche de par la difficulté de pénétration et l'existence de gradient pariétal du modèle pathologique que constitueraient un abcès ou des végétations endocardiques [11,20,75].

De plus, ce modèle est presque indemne de protéine, ce qui élimine tout effet réservoir et permet d'avoir directement accès aux concentrations d'antibiotiques libres extra-vasculaires.

C - LES CAGES TISSULAIRES.

Le principe des cages ou chambres tissulaires est simple : on introduit dans le compartiment extra-vasculaire une enceinte perméable, facilement prélevable, susceptible de recueillir le liquide interstitiel ou supposé tel.

A son origine dans les années soixante, cette méthode des chambres a été utilisée pour déterminer la nature et la composition du fluide interstitiel [25,26,27,54].

Ce n'est que dans les années soixante-dix que le procédé a été appliqué à l'étude de la diffusion des antibiotiques dans le compartiment extra-vasculaire. Si **BAKER** en 1968 [6] apparaît comme un précurseur, il a fallu attendre **WATERMAN** en 1972 [129] et **CHISHOLM** en 1973 [33] pour exploiter réellement le modèle.

1 - MATERIEL ET METHODE.

1-a - Les différents types de cages.

La revue de la littérature fait apparaître qu'il existe presque autant de cages de forme, de taille ou de matière différentes qu'il existe d'auteurs.

Si leurs dimensions restent très variables, leur rapport surface sur volume de diffusion reste faible et inférieur à 10 cm^{-1} .

Les matériaux utilisés sont très divers, mais les matières plastiques restent les plus fréquemment employées, que ce soient sous formes de tubes ou de sphères ajourées.

Ainsi, les simples tubes en polychlorure de vinyl [6,27,49] et surtout les tubes en silastic ou en silicone [29,30,32,33,62,97] sont largement utilisés. Les tubes en téflon ne sont que rarement employés [19].

De même, on a eu recours à certains objets sphériques relativement usuels, telles les balles de tennis de table ajourées en polypropylène [49,68,129] ou les balles de practice de golf en polyéthylène [4,120,130].

Les chambres en acier inoxydable ont leurs adeptes, que ce soit sous forme de tubes percés [1] ou de cylindres de résille métallique [6,49,62], voire de simples ressorts en acier [5,24,44,126].

Enfin, les cages les plus élaborées, type leucite réservoir avec membrane milliporeuse [25,72] ou les tubes de dialyse [35,74] sont plus rarement employés.

Le plus souvent, les cages utilisées sont stériles, mais certains auteurs, pour évaluer l'activité antibactérienne de la fraction d'antibiotique diffusible, ont incorporé aux cages un inoculum bactérien [62,84].

1-b - Introduction des cages dans l'organisme.

Ce type d'expérience est essentiellement mené sur un organisme animal, l'utilisation de volontaires humains étant exceptionnelle [13]. Et bien que le modèle du mini-cochon [19] représente l'organisme de référence, il n'est que rarement utilisé au profit des rats, lapins ou chiens [39,49,130].

Les différentes cages sont généralement insérées dans l'espace sous-cutané, voire en intra-péritonéal [49], sans que leur localisation soit préjudiciable aux résultats obtenus lors des expériences.

La méthode d'introduction est simple : après anesthésie locale ou générale, la peau est rasée, désinfectée et incisée. L'hémostase est réalisée et la cage est déposée en sous-cutané, puis la plaie est suturée.

Le délai d'utilisation des cages est variable, allant de quelques heures [1] à quelques jours [126], mais le plus souvent, il s'agit de quelques semaines [130] jusqu'à plusieurs mois [97].

Certaines cages [25] sont d'insertion plus complexe, puisque nécessitant la pose d'un système de maintien qui rend leur utilisation plus délicate.

1-c - Prélèvement.

Il se fait par ponction directe des chambres. Cela ne va pas sans poser certains problèmes de déformation inhérents à la nature de certaines cages en silicone [62] entraînant des modifications de pression intra-cage préjudiciables à l'équilibre du milieu obtenu et donc source de variations.

1-d - Nature et composition du fluide
interstitiel contenu dans les cages.

(tableau 3).

En accord avec les travaux de GUYTON [54] et de CALNAN [26,27], il semble bien que la pression intracage soit sub-atmosphérique, avec cependant quelques exceptions [49].

La concentration protéique contenue dans les chambres est l'équivalente de 30 à 40 % de la concentration protéique vasculaire [30], avec certaines variations, les chiffres maximum rapportés par un auteur [13] semblant excessifs.

L'étude des électrolytes montre le plus souvent un sodium équivalent à celui du sérum, mais un potassium abaissé et un chlore augmenté [26,27].

Enfin, la composition cellulaire du fluide varie avec le temps [120] ; au début, on note la présence d'hématies et de polynucléaires, puis après quatre semaines, on ne retrouve presque plus d'hématies et l'infiltrat est à prédominance monocytaire ($10^3/\text{mm}^3$).

1-e - Dosage des antibiotiques.

Il se fait, le plus souvent, par des méthodes microbiologiques [49]. L'obtention des standards fait apparaître des différences dans les milieux de dilution soit en sérum soit en solution saline [1], et parfois sans aucune précision technique.

	PROTEINE g/l	ALBUMINE	SODIUM mmol/l	POTASSIUM mmol/l	CHLORE mmol/l	GLOBULE BLANC J90	GLOBULE ROUGE J90	PRESSION mmHg	pH	ANIMAL
CALNAN 1972 [26]	30 g/l [40 %]	16 g/l [60 %]	152 [150]	3,2 [4,3]	114 [106]			- 3,7 - 9,1		Lapin
CALNAN 1972 [27]	[40 %]		152 [150]	4,27 [4,7]	118 [106]			- 1 à - 8		Chien
CHISHOLM 1973 [33]	20 à 30 g/l	15 g/l	152	3 à 4	118			- 6 à - 8	7,50 [7,3]	Chien
TIGHT 1975 [120]	30 g/l					900/mm ³	10 ⁴ /mm ³			Lapin
GERDING 1976 [49]	36 g/l	26 g/l				10 ³ /mm ³	500/mm ²	- 0,7 à + 2 mmH ₂ O	7,54	Lapin
CARBON 1977-1978 [29,30]	19 g/l [30 %]	13 g/l	138 [138]	3,9 [4,4]	105 [100]	10 ² /mm ³	100/mm ³		7,31 [7,4]	Lapin
RYAN 1978 [97]	27 g/L		125	4,2	120					Lapin
HOLM 1978 [62]		[60 %]								
BERGAN 1981 [13]	69 g/l [90 %]	28 g/l	136 [160]	4,7 [4,6]						Mini

TABLEAU N° 3 : COMPOSITION DU FLUIDE CONTENU DANS DIVERSES CAGES TISSULAIRES
CHEZ DIFFERENTS ANIMAUX
[] = valeur normale.

2 - RESULTATS.

2-a - Le liquide de la cage élément du
fluide interstitiel.

L'étude de la diffusion du sodium 23 [26,27] ou du brome 82 [30] montre un passage rapide, en quelques minutes, de ces petites molécules du secteur vasculaire au secteur cage et réciproquement. Cela traduit l'existence d'un équilibre dynamique entre le compartiment vasculaire et la cage.

Le même type d'étude avec une molécule plus grosse, telle que l'albumine marquée à l'iode 123 [26,27] permet de retrouver un même équilibre mais après un délai de plus de 24 heures.

Enfin, la même expérience avec une molécule excessivement diffusible, telle l'inuline marquée au carbone 14 [27], permet là encore, et après un délai de 2 heures, de mettre en évidence un équilibre entre sérum et cage. Cela traduit bien le fait que le liquide contenu dans la cage fait partie de l'espace extra-vasculaire et qu'il est en constante relation avec lui.

2-b - Rôle du ratio surface sur volume de
diffusion.

En tout état de cause, l'ensemble des courbes (concentration en fonction du temps) obtenues avec ce modèle, répond parfaitement aux lois de diffusion régissant le transfert de molécule d'un secteur ouvert vers un secteur fermé qui a un rapport surface sur volume de diffusion faible (inférieur à 10 cm^{-1}) [13,62,72,99].

En effet, le retard de diffusion du secteur vasculaire vers le secteur tissulaire est relativement important [33,129] et traduit une diffusion passive [1]. Celle-ci est alors parfaitement corrélée au gradient de concentration entre vaisseau et cage [6,24,129] ainsi qu'à son maintien dans le temps [32,33].

Les concentrations interstitielles obtenues sont inférieures de 50 à 70 % aux chiffres sériques correspondants [19,33,97,120].

Enfin, on retrouve un très net retard d'élimination de l'antibiotique de la cage vers le secteur vasculaire [30,49,97,120], ce qui traduit là encore l'existence d'un gradient entre cage et vaisseau. Ce dernier est inférieur au gradient de diffusion entre vaisseau et cage [6,24,129], ce qui explique le plus grand délai d'élimination par rapport à celui de la diffusion.

2-c - Rôle de la liaison aux protéines sériques.

Avec le modèle des cages tissulaires, le rôle restrictif de la liaison aux protéines sériques sur la diffusion extra-vasculaire des bêta-lactamines n'apparaît pas toujours de façon évidente [33,49].

Deux facteurs peuvent cependant expliquer cette constatation. Tout d'abord, dans de nombreuses études [1,30,49,74,130], on retrouve parmi les céphalosporines étudiées la céfazoline. Celle-ci, malgré un pourcentage de liaison aux protéines sériques très élevé (75 à 90 % en fonction de l'animal utilisé), présente une remarquable diffusion extra-vasculaire qui est en partie expliquée par l'importance de son pic sérique et donc du gradient de diffusion obtenu.

D'autre part, les paramètres permettant d'évaluer la diffusion sont très souvent approximatifs, exprimés en rapport de pic tissulaire sur pic sérique pour l'antibiotique total [45,97].

Cependant, quand l'analyse porte sur d'autres bêta-lactamines que la céfazoline, le rôle limitant de la liaison protéique sur la diffusion apparaît plus nettement [32,51], au point de mettre en évidence une relation linéaire inverse entre pourcentage de liaison aux protéines sériques et rapport des aires sous la courbe tissulaire et sérique d'antibiotique total [126].

De même, l'étude de la fraction libre (y compris pour la céfazoline) [figure N.6] permet d'affirmer ce rôle restrictif de la liaison protéique [130]. Ainsi, puisque seule la fraction libre semble diffusible, plus un antibiotique est lié aux protéines sériques, moins il est apte à diffuser dans le compartiment extravasculaire.

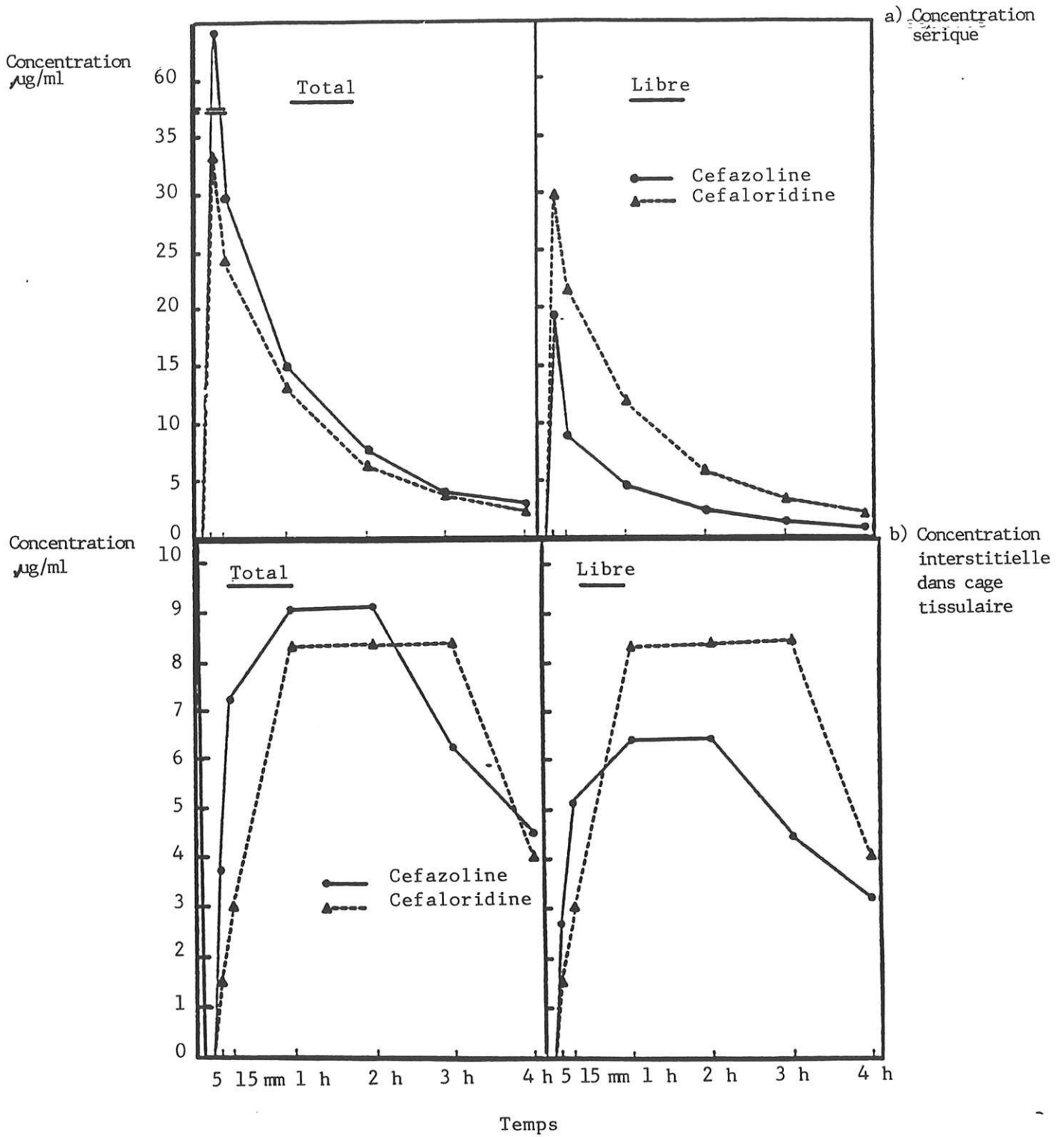


Figure N° 6 : d'après WATERMAN 1976 [130]
Relation entre concentration sérique et interstitielle des antibiotiques totaux et de leur fraction libre après injection de 20 mg/kg de Céfazoline et de Céfaloridine chez le chien.

Enfin, ces études chez l'animal permettent aussi de montrer que cette liaison protéique est fonction, outre de la nature de la protéine (différence entre homme et animal) [1,49,51], de la concentration en protéine du milieu étudié [68] ainsi que de la concentration d'antibiotique [68].

Au total, même si la liaison protéique semble bien être le principal facteur gouvernant la diffusion d'un antibiotique, il est vraisemblable qu'il ne soit pas le seul.

2-d - Rôle du pic sérique.

L'importance du pic sérique et donc l'amplitude du gradient de diffusion compensent l'effet restrictif de la liaison protéique de certains antibiotiques [24,31,32,68]. Aussi, la relative bonne diffusion de molécules très liées aux protéines sériques, telles la céfazoline [29,30,74,130] ou la flucloxacilline [97], s'explique-t-elle, en partie, par l'importance des concentrations sériques obtenues.

2-e - Rôle de la demi-vie sérique.

De même, plus la demi-vie sérique est longue, plus longtemps le gradient de diffusion est maintenu, et donc meilleure est la pénétration tissulaire d'un antibiotique [29,30,31,33,126].

2-f - Rôle des modalités d'administration.

Des injections répétées ne semblent pas entraîner d'accumulation du produit, tant dans le secteur vasculaire que dans le compartiment interstitiel [32,33].

Cependant, l'obtention de concentrations sériques plus élevées entraîne une meilleure diffusion [120]. Pour cela, la méthode des bolus ou des courtes perfusions (15 mn) procure de meilleurs résultats que les perfusions longues (1 heure) [29,68].

Il n'existe pas, semble-t-il, de différence de distribution après injection sous-cutanée ou intra-musculaire [39].

2-g - Autres facteurs de diffusion.

Le poids moléculaire semble avoir un rôle restrictif sur la diffusion [32,126], mais du fait du faible poids moléculaire des antibiotiques étudiés, il est très difficile de déterminer avec précision son impact réel sur les transferts de compartiment à compartiment.

De même, le rôle du pKa et du degré d'ionisation est difficile à apprécier [126].

3 - CONCLUSION.

Le modèle des cages tissulaires serait tout à fait acceptable s'il ne présentait certains inconvénients restrictifs, voire négatifs.

Ainsi, l'extrême variabilité des résultats enregistrés, que ce soit en comparant des études d'auteurs différents ou des études d'un même auteur, utilisant différents modèles animaux [32,49] ne serait rien, si l'on ne constatait pas une absence complète d'homogénéité dans les données obtenues sur

un même animal dans des cages différentes, voire même dans une cage unique [13].

Cependant, le plus grand écueil de cette méthode constaté par presque tous les auteurs, est l'apparition d'une membrane fibrino-conjonctive [29,30,31,49], plus ou moins vascularisée [4], qui encercle entièrement la cage [1,62], voire la colonise, rendant tout prélèvement impossible [5].

Cette paroi apparaît précocément (dès le 5ème jour) [6] et est toujours présente au bout de 4 semaines [1]. La chambre se trouve alors comme exclue de l'organisme [1,24] par une barrière granulomateuse [97], semblable à celle rencontrée dans une réaction à corps étranger.

Ceci a fait considérer ce modèle comme plus proche d'un foyer infectieux exclu que d'un modèle physiologique [24]. Cette coque entrave la diffusion des antibiotiques [1,39,97] et est source de contamination sanguine par effraction vasculaire lors des prélèvements.

Elle éloigne ce modèle du standard bicompartimental pour en faire un système tricompartmental [29,39].

Aussi, en cas d'utilisation du modèle des cages tissulaires, doit-on tenir compte du délai entre introduction et utilisation de la cage, puisque la barrière fibrino-conjonctive n'existe pas au troisième jour [72].

Néanmoins, si cette méthode a eu de nombreux adeptes dans les années soixante-dix, elle est tombée en désaffection en raison des critiques justifiées qu'elle suscite.

D - FENETRES CUTANÉES.

Cette technique rapportée par **RAEBURN** en 1971 [89] reprend complètement le modèle des "Skin Window" mis au point par **REBUCK** et **CROWLEY** dès 1955 [93] pour l'étude de la réaction inflammatoire.

1 - MATERIEL ET METHODE DE RECUEIL DU FLUIDE INTERSTITIEL.

1-a - Création de la fenêtre cutanée.

A la face d'extension de l'avant-bras de volontaires, on réalise une excision cutanée très superficielle, mettant à nu les papilles dermiques, mais évitant tout saignement important [89,93]. Ces fenêtres sont créées au moment ou après la prise de l'antibiotique [52,89].

Différentes méthodes sont utilisées :

- soit la dermabrasion est primitive, réalisée avec une meule douce, montée sur rotative [85] ou plus simplement, avec une lame de scalpel [105], lors de la prise de greffon cutané,
- soit l'érosion cutanée est secondaire à l'exérèse du toit de bulle de succion [46,105] ou de bulle chimique [136].

Dans tous les cas, on obtient une exsudation en regard de la plaie.

1-b - Recueil du fluide interstitiel.

Le principe est simple : des disques de papier buvard de diamètre très variable (6 à 13 mm) [105,136] sont déposés en regard de la dermabrasion. Ils sont maintenus en place durant une heure au moyen d'une plaque de verre fixée à la peau par des bandes adhésives [85].

Passé ce délai, les disques sont récupérés et remplacés par des unités identiques [52]. Ils sont pesés avant et après emploi pour déterminer la quantité de fluide absorbée [136].

Il existe de grandes variations de quantité absorbée par unité de temps, celle-ci passant de 19,8 mg pour la première heure à 12 mg pour la huitième [43].

Aussi, pour éviter et réduire ces fluctuations, certains [105,106] préfèrent-ils utiliser des disques pré-imbibés d'une solution saline isotonique.

Enfin, la durée d'exploitation de la fenêtre est limitée à quelques heures, du fait du tarissement de l'exsudation [43].

1-c - Nature du fluide recueilli.

Sa concentration protéique est équivalente à 20 % de celle du sérum et est composée à 90 % par de l'albumine [52]. La concentration de cette dernière est estimée à 7,4 g/l [136], mais varie de 3,6 à 12,9 g/l [52].

L'infiltrat cellulaire qui l'accompagne est difficile à quantifier, mais dans les premiers temps, il s'agit de polynucléaires, alors que dans les prélèvements tardifs, il s'agit de monocytes [52].

1-d - Méthode de dosage.

Tous les auteurs utilisent des méthodes microbiologiques de diffusion en milieu solide [85,105,110]. La réalisation des standards est par contre plus aléatoire. Les plus adaptées semblent être réalisées à partir de solution contenant 50 % de sérum humain [46,105].

Les quantités de liquide utilisées pour leur évaluation doivent être équivalentes à celles recueillies in vivo [52,136].

Cependant, si les standards peuvent être réalisés en triplicata, ce n'est pas le cas des disques contenant le fluide obtenu in vivo, où un unique dosage est possible [46,89], ce qui en diminue la fiabilité.

Enfin, l'antibiotique dosé dans les prélèvements correspond à une diffusion horaire et non à un temps donné [89,105].

Il ne semble pas exister d'effet réservoir avec les disques employés [39].

2 - RESULTATS.

2-a - Importance du ratio surface sur volume de diffusion.

Si l'on considère la surface de diffusion comme équivalente à la surface développée du disque, son volume restant faible, le ratio surface/volume est alors important [105]. Cela se traduit par des constantes de diffusion (absorption et élimination) nettement supérieures à celles observées dans d'autres modèles de ratio inférieur [110].

Mais cela implique surtout l'obtention d'un équilibre rapide entre les différents compartiments [43,52,110]. Les cinétiques intra-vasculaire et interstitielle sont très proches l'une de l'autre [105,106] et les courbes obtenues sont parallèles [43,46,52,105,110,136].

2-b - Rôle de la liaison protéique.

Les études réalisées avec des disques non pré-imbibés ne permettent pas de mettre en évidence d'effet restrictif de la liaison aux protéines sériques sur la diffusion extra-vasculaire [43,52,90].

Par contre, les études de SHYU [105,106] retrouvent une moins bonne pénétration (exprimée en rapport de concentration maximale dans disque sur sérum) pour des antibiotiques très liés, tel le Céfonicide (98 %), par rapport à ceux moins liés, tels que les Ceftizoxime et Céfotaxime (< 40 %).

3 - CONCLUSION.

Même si l'on exclut le risque de contamination par du sang [89], les variations individuelles [89] et la difficulté de réalisation des standards dans des milieux comparables [65,87], la technique des fenêtres cutanées reste entachée de nombreuses autres causes d'erreur.

Ainsi, l'unicité des dosages sur les échantillons obtenus [89] et surtout les variations tant dans la quantité [87] que la qualité [89] du fluide recueilli rendent difficile la standardisation du modèle.

Il semble néanmoins que la méthode de pré-inhibition des disques rapportée par SHYU [105] permette d'obtenir des résultats tout à fait concordants, avec les modèles théoriques, donc standardisables et utilisables.

On retiendra cependant le parallélisme des courbes et des cinétiques obtenues, ainsi que l'ébauche du rôle restrictif de la liaison protéique sur la diffusion.

E - CHAMBRE CUTANEE. (Window chamber).

Ce modèle est relativement ancien, puisque utilisé dès 1972 par TAN et collaborateurs [118]. Il dérive comme le modèle des fenêtres cutanées de RAEBURN [89], de la technique mise au point par REBUCK et CROWLEY en 1955 [93] modifiée par SOUTHAM en 1966 [108].

1 - MATERIEL ET METHODE.

1-a - Réalisation du modèle.

Dans un premier temps, une surface cutanée de 1 cm² est dermabrasée avec un scalpel, en prenant soin de ne pas engendrer de saignement [118].

Puis, au moyen de bande adhésive transparente, on fixe en regard de la zone cutanée dénudée, une chambre de culture cellulaire de type SYKES-MOORE, la paroi de la chambre en contact avec la peau ayant été au préalable enlevée [116,118].

Enfin, la chambre d'un volume de 1 ml est remplie d'une solution saline isotonique équivalente. Pour maintenir une pression légèrement négative, 0,1 à 0,2 ml de cette solution sont retirés dans un dernier temps [118].

La chambre ainsi préparée est prête à l'emploi.

1-b - Modalité de prélèvement.

Aux temps déterminés, la chambre est directement ponctionnée par un de ses orifices de prélèvement. Cependant, deux modalités s'opposent :

- soit la chambre est prélevée en totalité et alors un volume équivalent (1 ml) de solution saline isotonique est réintroduit dans la chambre après chaque prélèvement [46,112,113,114,115,118].

Cette compensation entraîne une importante dilution [13,91,118], mais assure une durée de vie importante au modèle.

- soit les échantillons sont de moindre quantité (0,1 ml) n'imposant pas de compensation volume pour volume [115,116,117].

1-c - Nature du fluide de la chambre.

Sa concentration en protéine est très faible, de l'ordre de 1,5 g/l de fluide, soit 2 % des protéines sériques [118]. Ce taux protéique est négligeable [116].

Ainsi, les antibiotiques dosés dans les cages cutanées correspondent uniquement au forme libre [61].

1-d - Méthode de dosage.

Les fluides prélevés sont directement placés sur des disques de papier et dosés selon la méthode de diffusion en "milieu solide" de BENNETT [12]. Les standards sont réalisés à partir de tampon salé isotonique [117,118].

2 - RESULTATS.

2-a - Rôle du ratio surface sur volume de diffusion.

Ce rapport SA/V est faible, ce qui se traduit par un retard de diffusion du compartiment vasculaire vers la chambre [112,114], avec des concentrations interstitielles maximales inférieures à celles obtenues dans le sérum [46,118]. Mais surtout, il existe un retard d'élimination assez net, du secteur extra-vasculaire vers le secteur vasculaire [116].

Dans le cas de la procédure avec compensation du volume prélevé [118], on observe des courbes interstitielles très inférieures aux courbes sériques et sans intersection [115].

Par contre, avec la méthode évitant de remplir à nouveau la chambre, donc sans dilution supplémentaire, on retrouve un équilibre entre les deux secteurs: et, du fait du retard d'élimination du compartiment interstitiel, sa courbe en phase d'élimination reste supérieure à celle du sérum [115].

2-b - Rôle de la liaison protéique sérique.

Quelle que soit la méthode d'utilisation des chambres [116,118], il semble exister une relation inversement proportionnelle entre pourcentage de liaison aux protéines sériques et capacité de diffusion des bêta lactamines [113,116].

Cependant, pour expliquer l'excellente diffusion d'antibiotiques très liés, comme la Ceftriaxone (90 %), il est nécessaire de concevoir d'autres facteurs de diffusion [116].

2-c - Rôle de la demi-vie sérique.

Il est indéniable que, à pourcentage de liaison protéique équivalent, l'antibiotique possédant la plus longue demi-vie sérique présente la meilleure diffusion [116]. L'importance de la demi-vie dans le maintien du gradient de concentration est telle que la diffusion de la Ceftriaxone (90 % liaison) est nettement supérieure à celle du moxalactam (50 % liaison) [116].

2-d - Rôle du pic sérique.

Plus le pic sérique est important, plus le gradient de concentration qui règle la diffusion entre les deux compartiments [105] est grand, donc meilleure est la diffusion [116].

2-e - Rôle de la fraction libre sérique.

Pour ROLINSON [94], seule la fraction libre diffuse [95]. Or, le pourcentage de la liaison protéique sérique est fonction, en dehors de la concentration protéique, de la concentration en antibiotique du milieu. Pour des concentrations supérieures à 200 ,ug/ml, le pourcentage de liaison protéique des bêta lactamines chute avec comme corollaire une augmentation de la fraction libre [95].

Ainsi, pour un antibiotique très lié [117], l'obtention de pic sérique important amène une saturation de la liaison protéique et une augmentation de la forme libre, expliquant en partie la bonne diffusion extra-vasculaire de l'antibiotique.

3 - CONCLUSION.

Même si l'importance du facteur dilution observée dans toutes les études menées avec ce modèle avant 1983, remet en cause ces résultats, la méthode reste tout à fait acceptable et digne d'intérêt [13,133]. La correction du biais de dilution, en l'absence de compensation, permet de standardiser correctement le modèle.

Ainsi, ce modèle répond tout à fait au modèle théorique de type bicompartimental ouvert [117], et son analyse reste fonction de son ratio surface sur volume de diffusion [99,123].

Il permet d'insister sur le rôle limitant de la liaison protéique sérique sur la diffusion des bêta-lactamines. De plus, il met en évidence le rôle joué par la demi-vie et le pic sérique sur l'obtention d'un gradient de concentration.

F - BULLES DE SUCCION.

La véritable exploitation de cette méthode basée sur les travaux de KIISTALA [66,67] débute vers 1978 avec HELLUM [56].

Cette technique requiert un clivage dermo-épidermique non inflammatoire, grâce au maintien d'une pression négative sur une surface d'épiderme donnée. L'espace ainsi créé se remplit de liquide, formant une bulle jonctionnelle équivalente à une véritable chambre de diffusion, facilement accessible [66].

1 - MATERIEL ET METHODE.

Il existe presque autant de modèles que d'auteurs. En effet, importance de la dépression, temps d'application et volume des bulles obtenues sont très variables, ce qui n'est pas sans conséquences sur les concentrations protéiques du modèle (tableau 4).

On observe des variations qui vont de 45 à 60 % du taux protéique sérique.

Cependant, si l'on considère l'une des méthodologies [56], ce modèle semble facilement standardisable. Il faut noter que la contamination sanguine est exceptionnelle [56].

1-a - Création de bulle simple.

On procède de la manière suivante :

- après avoir nettoyé et désinfecté la surface cutanée d'un avant-bras [104] ou de l'abdomen [46] chez des volontaires, on applique un bloc de Perspex percé de huit orifices réguliers, reliés par des tubulures à une pompe à vide type DERMOVAC (R) [66,83] ou EGNELL (R) [56].

Auteur	Diamètre en mm	Pression par cm2	Temps en H	Volume en ml	Protéine en g/l (%)	Albumine en g/l (%)
KIISTALA (66)	25	- 150 mm Hg	3	nd	nd	nd
HELLUM (56)	8	- 0,3 kg	2	nd	nd	nd
SCHREINER (103)	8	- 0,3 kg	2	0,15	45 (55 %)	30 (70 %)
VEERMER (125)	25	- 200 mm Hg	nd	0,65	nd	nd (29 %)
FRONGILO (46)	10	- 200 mm Hg	3	0,1	nd (60 %)	nd
FRONGILO (46)	10	-150 mm Hg	2,75	0,1	nd (47 %)	nd
SHYU (105)	8	- 350 mm Hg	1 à 2	0,25	39 (54 %)	nd
SCHAFFER-KORTING (101)	nd	- 250 mm Hg	2,5	nd	nd	18 (44 %)
SUGIYAMA (109)	15	- 200 mm Hg	2	nd	nd	nd
CONCIA (34)	nd	- 0,3 kg	1,5	nd	35 (45 %)	nd

TABLEAU N° 4 : influence de la méthode sur le volume et la nature
du contenu des bulles de succion
(nd : non donné par les auteurs)

La dépression délivrée et sa durée d'application sont fonction des auteurs (tableau 4).

On obtient ainsi des bulles régulières contenant un liquide clair.

1-b - Création de bulle inflammatoire.

Dans le but d'étudier l'influence d'une réaction inflammatoire à polynucléaires, sur la diffusion des antibiotiques, SCHREINER [103,104] injecte dans des bulles préformées 1,5 µg de lipopolysaccharide B provenant d'Escherichia Coli. Il obtient une augmentation de la cellularité des bulles, sans augmentation du taux protéique.

	Sérum	Bulle : : fraiche	Bulle de : : 12 h.	Bulle inflam. : 12 h.
GB 10 ³ /mm ³	:	0	3,5	44,7
GR	:	0	0	0
protéine g/l	: 73,5	45	44	46,5
Albumine g/l	: 43,6	30	32	31

Analyse du contenu de la bulle en fonction de la méthode et du temps. d'après SCHREINER 1978 [103].

1-c - Modalité de prélèvement.

Une bulle ne sert qu'à un prélèvement, ce qui limite l'intérêt de la méthode pour les antibiotiques ayant une longue demi-vie [83].

1-d - Dosage.

Les fluides ainsi prélevés sont analysés, soit par chromatographie (HPLC) [15,127], soit par méthode microbiologique de type BENNETT [12].

Dans cette dernière méthode, les dilutions standards sont obtenues :

- soit dans du fluide de bulle ponctionnée avant l'administration de l'antibiotique [103], voire dans du sérum dilué au tiers ou au demi [47,105],
- soit dans un tampon salé [101] ou du sérum total mélangé non dilué [109] pour les études les moins rigoureuses.

Généralement, les dosages des fluides prélevés sont réalisés en duplicata, mais les faibles quantités prélevées peuvent interdire ces mesures de sécurité [104].

2 - RESULTATS.

2-a - Rôle du ratio surface sur volume de diffusion.

La cinétique des courbes concentration/temps, obtenue par la méthode des bulles est tout à fait concordante avec les études de VAN ETTA [123] et de RYAN [99].

Un faible ratio SA/V, inférieur à 10 cm^{-1} [105] entraîne :

- un retard de diffusion dans la bulle,
- des concentrations extra-vasculaires inférieures à celles du compartiment vasculaire au début,
- un retard d'élimination de la bulle avec persistance des concentrations interstitielles supérieures aux taux sériques en phase d'élimination.

Concentration en mg/l

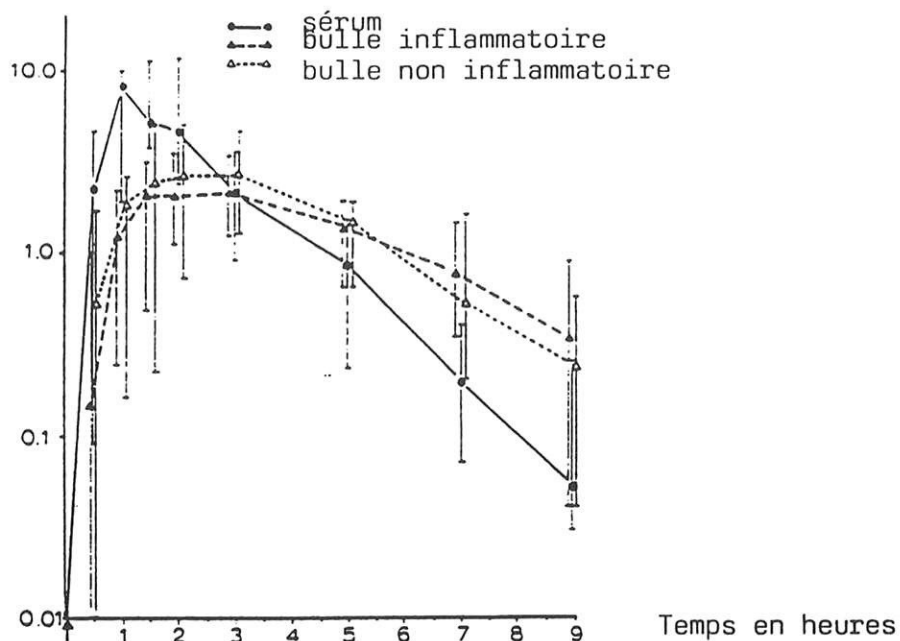


FIGURE N. 7 : d'après SCHREINER - 1981 (104) :
Morphologie des courbes.
Concentration sérique et interstitielle
d'ampicilline après prise de 0,8 g per os
de Bacampicilline chez l'homme.

Cependant, du fait de la méthodologie, certains estiment que les concentrations mesurées dans les bulles sont surestimées [105].

En effet, si les bulles sont réalisées avant l'administration de l'antibiotique [83], la concentration mesurée en temps correspond à la diffusion de $t = 0$ jusqu'à t ; alors que si les bulles sont réalisées après l'administration de l'antibiotique, les taux mesurés correspondent à la diffusion dans un intervalle de temps défini par le moment de l'obtention de la bulle, soit $t_0 + x$ heure et le moment de son prélèvement, soit $t_x + y$ heures. On obtient alors une courbe bulle certes inférieure à la courbe sérique, mais parallèle [101] à celle-ci ; cela traduit bien la surestimation des concentrations mesurées avec la méthode conventionnelle [105].

2-b - Rôle de la liaison protéique intra-vasculaire.

2-b-1 - Facteur limitant la diffusion:

Plusieurs études

[15,16,47,101,102,106] s'accordent à reconnaître l'existence d'une relation inverse entre pourcentage de liaison protéique sérique et aptitude à diffuser, dans le secteur extra-vasculaire (tableau 5). Cette règle semble surtout s'appliquer pour des liaisons protéiques supérieures à 70 - 80 % [47,127].

Cependant, il existe des exceptions, telles la Ceftriaxone [83] et la Roxithromycine [34] pour lesquelles, malgré une liaison supérieure à 90 %, on note une excellente diffusion interstitielle. Cela traduit l'influence d'autres paramètres, comme une demi-vie sérique importante ou un large volume de distribution qui compensent l'effet limitant de la liaison protéique.

2-b-2 - Facteurs limitant

l'élimination rénale:

Ceci n'est vrai que pour les antibiotiques éliminés de préférence par filtration glomérulaire et non par sécrétion tubulaire.

Il existe alors une diminution de la clairance rénale de l'antibiotique proportionnelle à l'importance de sa liaison protéique sérique. Cela entraîne une augmentation de sa demi-vie sérique et permet donc de maintenir un gradient de diffusion satisfaisant pour corriger la forte liaison protéique [101].

	LIAISON PROTEIQUE [%]	DEMI-VIE SERIQUE [H]	VOLUME DISTRIBUTION LITRE OU LITRE/KG	RATIO $\frac{\text{AUC BULLE}}{\text{AUC SERIQUE}}$
Fosfomycine [109] SUGIYAMA 1987	< 10	2	0,26 1/kg	0,62
Ofloxacinine [128] WARLICH 1990	25	6,6	1,5 1/kg	1,3
Cefotaxime BERGAN 1982 [17] FRONGILLO 1981 - 1983 [46,47] SHYU 1985 [105]	30 à 33	0,85		0,5 à 1,42
Cefuroxime [47] FRONGILLO 1983	< 40			0,85
Ceftizoxime [105] SHYU 1985	< 40	1,6		0,6
Ceftazidime [127] WALSTAD 1983	60	1,85	21 1	0,8
Cefoxitim [47] FRONGILLO 1983	72			0,99
Cefodizine [101] SCHAFFER 1986	81	3 h	15,3	0,26
Cefoperazone [47] FRONGILLO 1983	90			0,14
Ceftriaxone [83] PERITI 1984	90			0,9
Cefonicide [106] SHYU 1988	96	4,1		0,23
Flucloxacilline [15] BERGAN 1986	96	2,1	36	0,38
Roxithromycine [34] CONCIA 1989	90	17,5	1,5 1/kg	0,63

TABEAU 5 : RESULTAT INDICE DE DIFFUSION (RATIO AUC) ET
LIAISON PROTEIQUE SERIQUE.

2-c - Rôle de la liaison protéique
extra-vasculaire.

Elle a cette fois un effet positif puisqu'elle retarde l'élimination de l'antibiotique de la bulle et ce, quelle que soit la protéine en cause (albumine ou alpha 1 glycoprotéine acide) [15,16,17,102,121].

Remarque : la liaison protéique intra ou extra-vasculaire est proportionnelle à la concentration protéique [101] mais est inversement proportionnelle à la concentration des antibiotiques [34,106].

2-d - Rôle de l'inflammation.

Le sujet fait l'objet de discussion, puisque l'initiateur de la méthode ne lui reconnaît aucune importance [103,104] alors que les auteurs de revues générales lui accordent un effet limitant sur la diffusion [8,61].

2-e - Rôle du poids moléculaire.

Il existe un rapport inverse entre poids moléculaire d'un produit et son ratio de diffusion (rapport concentration dans bulle sur concentration sérique) [125].

Cette relation est vraie pour les antibiotiques [127] et pour leurs métabolites [17] : à liaison protéique équivalente, la fraction de plus faible poids moléculaire est celle qui diffuse le mieux en extra-vasculaire.

2-f - Rôle de la dose administrée.

2-f-1 - A dose unique, mais quantité différente.

Il semble exister une nette augmentation de la diffusion proportionnelle à la dose administrée et au pic sérique [16,104].

2-f-2 - A dose multiple.

Il est impossible de déterminer les ratios de diffusion des antibiotiques ainsi administrés (Cefotaxine [83] et Roxithromycine [34]), du fait de l'accroissement de leur demi-vie sérique et interstitielle.

En fait, l'élément important qui assure une bonne diffusion réside dans l'obtention rapide de concentration sérique importante [83].

2-g - Autres facteurs de diffusion.

2-g-1 La demi-vie sérique.

On constate que plus la demi-vie sérique est importante, plus un antibiotique diffuse dans le compartiment extra-vasculaire [83]. Cette propriété est vérifiée, aussi bien pour des antibiotiques de faible liaison protéique [15] que de forte liaison protéique [105].

Cela s'explique par le maintien dans le temps du gradient de concentration entre les deux milieux [105].

2-g-2 - Le volume de distribution.

Il semble que diffusion et volume de distribution varient dans le même sens et qu'un grand volume de distribution soit le gage d'un taux d'antibiotique tissulaire élevé [83,128].

3 - CONCLUSION.

Le modèle des bulles de succion est simple, facilement standardisable et donc reproductible. C'est par conséquent une méthode tout à fait valable pour étudier la diffusion des antibiotiques, ce d'autant plus qu'elle ne présente pas ou peu de biais de contamination.

Les courbes obtenues par cette technique répondent parfaitement aux lois de diffusion énoncées par VAN ETTA [123] et SHYU [105].

Cependant, du fait d'un rapport surface sur volume limité [99], cette diffusion est affectée de plusieurs biais.

En effet, il existe un retard de diffusion du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel, qui permet d'obtenir des concentrations dans la bulle supérieures aux concentrations vasculaires [105]. Cela se traduit par des pourcentages de diffusion faussement élevés.

D'autre part, les concentrations d'antibiotiques obtenues dans le fluide correspondent à l'antibiotique ayant diffusé entre le moment de son administration et celui de son prélèvement. Il y a donc, du fait du retard de la diffusion entre les deux compartiments, une désynchronisation entre les concentrations mesurées [105]. Cette désynchronisation est d'autant plus importante que la demi-vie sérique est faible, donc les variations de concentration sérique importantes avec le temps [105].

Néanmoins, il ressort des études menées au moyen de bulle de succion que gradient de concentration, demi-vie sérique, volume de distribution et pourcentage de la fraction libre sont les éléments majeurs gouvernant la diffusion.

G - BULLES CANTHARIDINE.

La cantharidine est le principal agent actif issu de la mouche espagnole "Cantharis vesicatoria", réputée pour les lésions bulleuses qu'elle induit [50]. Son utilisation est ancienne et relativement bien codifiée [100].

1 - MATERIEL ET METHODE.

1-a - Réalisation des bulles de cantharidine.

Elle est relativement simple, consistant en l'application sur la peau (avant-bras [136] ou abdomen [100]) de volontaires sains, d'un support absorbant de 1 cm² de surface imbibée d'une solution de cantharidine à 0,2 % [2,107]. Après un délai de 12 heures, on obtient une bulle de 0,5 ml en moyenne [2,142].

1-b - Modalité de prélèvement des bulles.

Au temps donné, on réalise une ponction directe de bulle et on recueille tout le fluide (une bulle pour un prélèvement) [107] ; ou bien, on prélève une faible quantité de liquide (0,025 ml par prélèvement) et l'on colmate la brèche de ponction par un film plastique type Nobecutane (R) [77,139]. Cette dernière solution est plus économe en surface décollée, donc en inconfort pour le volontaire, que l'ancienne méthode. Cependant, elle ne permet que des prélèvements de petites quantités qui réduisent la multiplicité des dosages [140].

1-c - Nature du fluide obtenu dans les bulles de cantharidine.

Le liquide obtenu est qualifié par certains [61] d'exsudat inflammatoire et serait de même nature que celui d'une brûlure [139].

Mais, on doit reconnaître qu'il existe un certain degré de variabilité dans les divers constituants du fluide en fonction des auteurs.

	protéine : g/l	Ratio protéine : Bulle/Serum :	Globule blanc par mm ³
ALLISON 1958 [2]	48	68,7 %	2 144
SIMON 1978 [107]	ND	70 à 80 %	ND
WISE 1979 [136]	56 à 65	75 à 90 %	400 à 1 600
WISE 1980 [139]	56	75 %	4 100

1-d - Dosage.

Il peut être réalisé :

- soit par méthode microbiologique de diffusion, et, dans ce cas, les standards sont mesurés dans une solution contenant 70 % de sérum humain [77,135,139] ou dans du liquide de bulle [107],
- soit par méthode chromatographique [142] (essentiellement pour les quinolones).

Il existe une bonne corrélation entre les deux méthodes, ce qui permet d'utiliser l'une ou l'autre, indifféremment [124].

2 - RESULTATS.

2-a - Rôle du ratio surface sur volume de diffusion (SA/V).

En accord avec les travaux de VAN ETTA [123], le modèle bulle de cantharidine suit parfaitement les lois qui régissent la diffusion dans les compartiments de faible ratio SA/V. Selon WISE [142], le ratio serait inférieur à 1 cm⁻¹.

La courbe concentration en fonction du temps présente les particularités suivantes :

- . un retard de diffusion du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel [137],
- . des pics de diffusion inférieurs aux pics sériques [82],
- . un retard d'élimination des antibiotiques ayant diffusé, ce qui se traduit par le maintien des concentrations interstitielles supérieures aux concentrations sériques en phase d'élimination [107,136,138].

2-b - Rôle de la liaison protéique

(pour les bêta-lactamines).

2-b-1 - Effet limitant sur la diffusion.

Les résultats obtenus (tableau 6), à partir des études de diffusion de plusieurs bêta-lactamines dans un modèle de bulle de cantharidine, permettent de déterminer certaines relations entre divers paramètres.

En premier lieu, on constate qu'il existe une relation inverse, mais approximative, puisque non linéaire, entre le pourcentage de liaison aux protéines sériques et l'aire sous la courbe de l'antibiotique total dans la bulle (figure 8).

Cette relation devient prépondérante quand le pourcentage de liaison dépasse 70 à 80 % [136,1139], ce qui se traduit par le fait que de faibles variations du taux de liaison aux protéines sériques n'affectent pas la diffusion des antibiotiques dans le milieu interstitiel, à moins que ceux-ci ne soient très liés aux protéines sériques.

TABLEAU N° 61 modèle des Bulles de Cantharidine

Molecule	Dose	PB	VD	T1/2s	AUCsTot	AUCsLb	T1/2b	AUCbTot	AUCbLb	RatioT	RatioL
TAZOBACTAM	0.5 g IV	nd	22	1,0	485	nd	nd	237	nd	0,5	nd (144)
MEROPENEM	1 g IV	nd	20	1.1	67	nd	1,1	73	nd	1,1	nd (145)
CEFPODOXINE	0,2gPO	nd	nd	2,2	12	nd	3,6	13	nd	1,08	nd (82)
IMIPENEM	0.5gIV	20	nd	1,1	33	nd	1,3	nd	nd	0,73	nd (137)
TEICOPLANIN	0.44gIV	90	35	1.5	527	nd	31	408	nd	0,77	nd (138)
CEFOTAXIME	1gIV	45à60	10	1,2	80	nd	1,2	nd	nd	nd	nd (135)
MOXALACTAM	1gIV	45à60	6	2,8	238	95	2,8	92	54	0,4	0,57(135)
FLUCLOXACIL.	1gIV	93	12	1.1	130	9	1.2	20	2.8	0.16	0.3 (133)
AMOXICILLINE	1gIV	23	24	1.3	76	58	1.4	58	49	0.76	0.84(133)
CEFOXITINE	1gIV	72	11	0,83	107	30	1,3	36	14,5	0,34	0,48(133)
CEFUROXIME	1gIV	34	12.6	1.4	88.7	30	1.6	55.5	34	0.62	0.55(133)
CEFSULODINE	1gIV	30	12	1.3	158	109	1.8	50	38.5	0.31	0.35(133)
BAY K 4999	1gIV	60	13	1.3	123	49	1.6	56	26	0.45	0.4(133)

PB : % de liaison entre antibiotique et proteines sériques

VD : volume de distribution (en litre)

T1/2s : temps de demi-vie sérique (en heure)

T1/2b : " " " dans la bulle (en heure)

AUCsTot : aire sous la courbe sérique de l' antibiotique total (en mg . H / l)

AUCsLb : " " " " " libre (en mg . H / l)

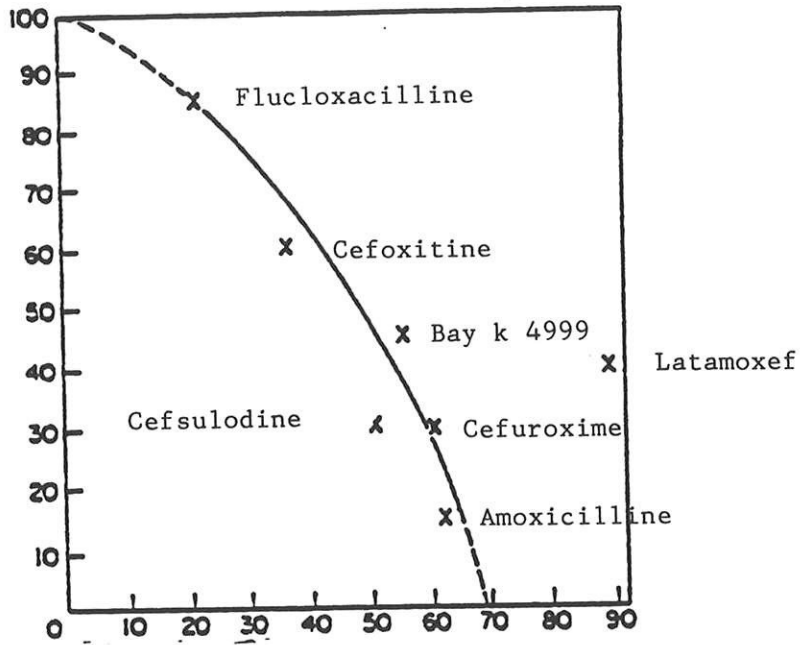
AUCbTot : " " " dans bulle de l' antibiotique total (en mg . H / l)

AUCbLb : " " " " " libre (en mg . H / l)

RatioT : rapport AUC Bulle Total sur AUC Sérique Total

RatioL : " AUC Bulle Libre sur AUC Sérique Libre

Pourcentage de liaison entre antibiotique et protéines contenues dans le liquide de bulle ou une solution de sérum à 70 %.



Aire sous la courbe dans bulle de l'antibiotique total en mg.h.l⁻¹.

Figure N° 8 : d'après WISE 1983 [133]
Relation inverse curvilinéaire entre liaison protéique et diffusion de l'antibiotique total dans la bulle.

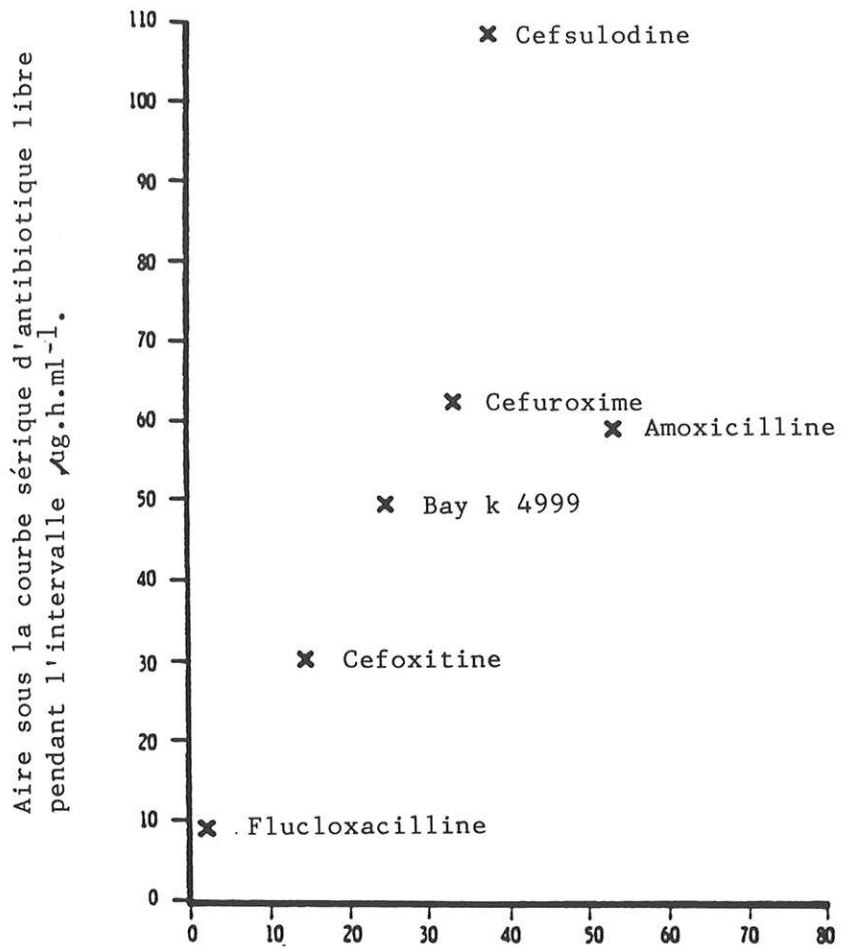
En second lieu, il existe une relation de proportionalité entre les aires sous la courbe sérique et les aires sous la courbe des bulles pour les fractions libres des antibiotiques. Cela ne fait que confirmer les propos de **ROLINSON** [95] qui affirmait que seule la fraction libre d'un antibiotique diffuse d'un compartiment à un autre (figure 9).

De même, les relations inverses qui apparaissent entre le pourcentage de liaison aux protéines contenues dans les bulles et les aires sous la courbe des antibiotiques libres dans les bulles (figure 10) ou les concentrations maximales d'antibiotiques libres dans la bulle (figure 11) ne font que renforcer le rôle limitant de la liaison protéique sur la diffusion.

Enfin, l'existence d'une relation inverse entre les pourcentages de liaison protéique et les ratios des aires sous la courbe d'antibiotique total dans la bulle, sur les aires sous la courbe d'antibiotique total dans le sérum permet, à partir des données in vitro (liaison protéique) et in vivo (A U C), d'avoir une idée assez juste de la capacité de diffusion d'un antibiotique du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel (figure 12).

2-b-2 - Effet sur l'excrétion rénale des béta-lactamines.

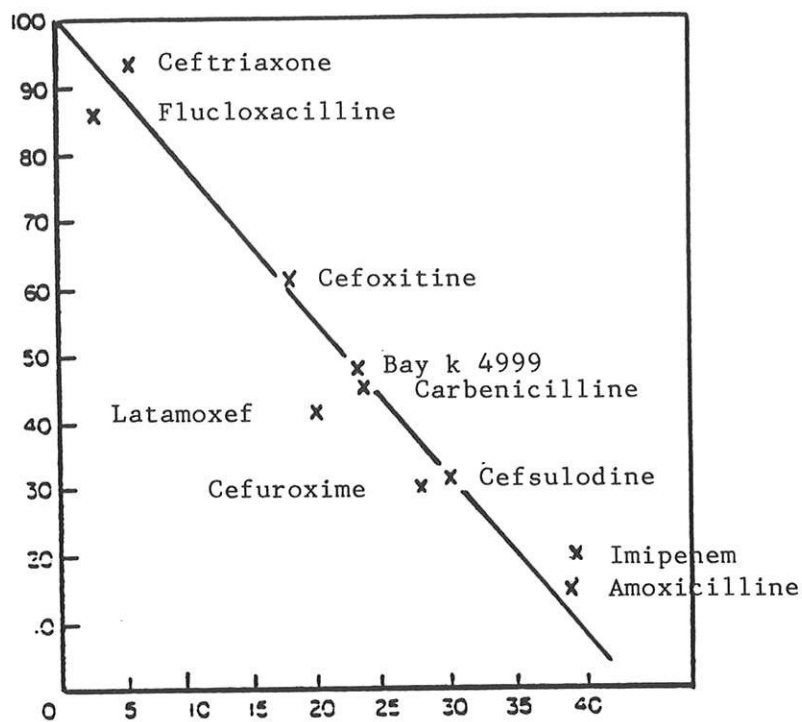
Globalement, plus un antibiotique est lié aux protéines sériques, moins il est éliminé par filtration glomérulaire [138]. Cela corrige, en partie, l'effet négatif de la liaison protéique sur la diffusion en augmentant la demi-vie sérique et en maintenant plus longtemps un gradient de diffusion tissulaire.



Aire sous la courbe dans la bulle de la fraction libre de l'antibiotique pendant l'intervalle de 0 à 6 heures en $\mu\text{g.h.ml}^{-1}$.

Figure N° 9 : d'après WISE 1980 [139]
Comparaison des aires sous la courbe de la fraction libre dans la bulle et dans le sérum.

Pourcentage de liaison entre antibiotique
et protéines contenues dans la bulle.



Aire sous la courbe en antibiotique libre
dans la bulle de 0 à 6 heures en mg.h.l⁻¹

Figure N° 10 : d'après WISE 1986 [137]
Relation entre le degré de
pénétration de l'antibiotique dans
la bulle et son pourcentage de liaison
aux protéines de la bulle.

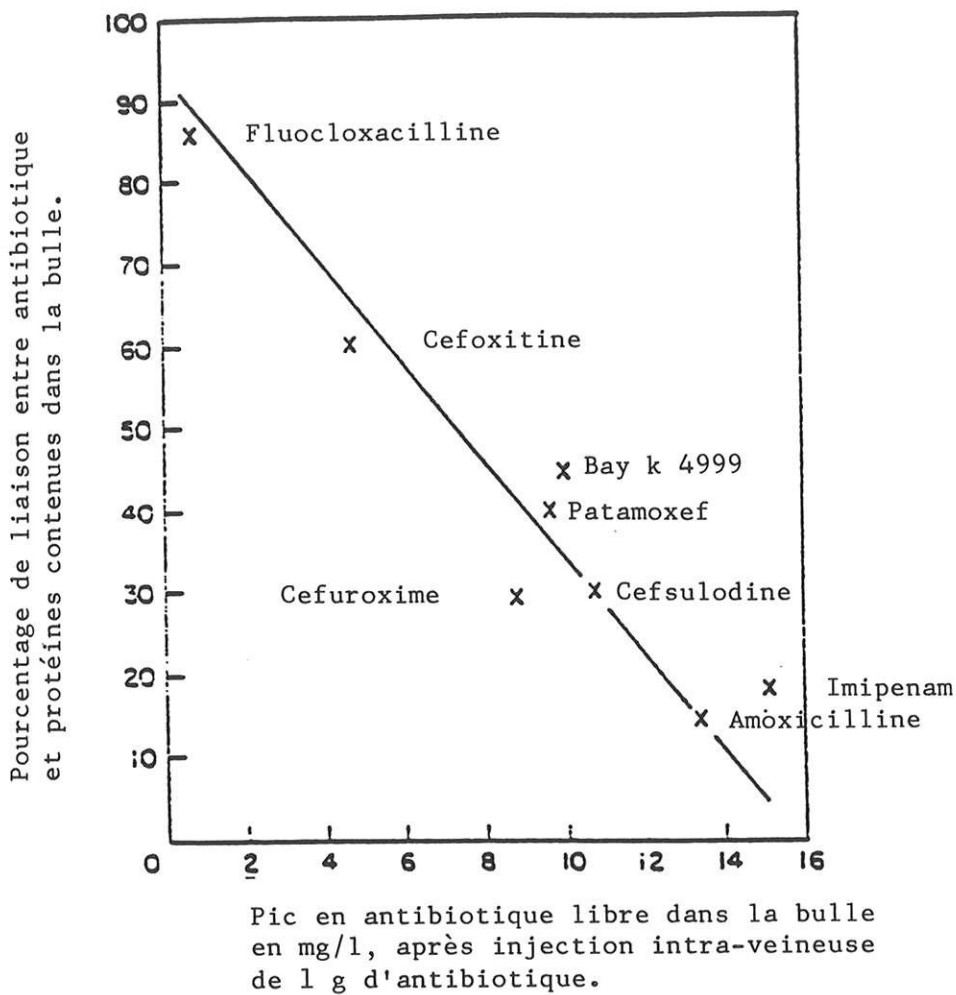
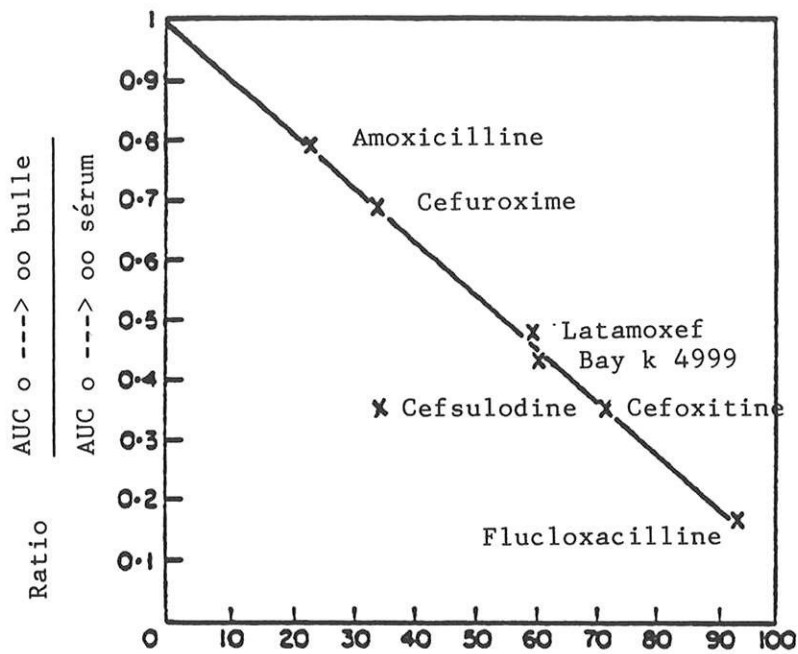


Figure N° 11 : d'après WISE 1986 [137]
Relation entre le pic d'antibiotique libre dans la bulle et son pourcentage de liaison aux protéines de la bulle.



Pourcentage de liaison entre antibiotique et protéines sériques.

Figure N° 12 : d'après WISE 1983 [133]

Relation entre liaison protéine sérique et capacité de diffusion extravasculaire exprimée sous forme de ratio des aires sous la courbe de l'antibiotique dans la bulle et le sérum.

2-b-3 - Variation de la liaison aux protéines en fonction de la concentration en protéines du milieu [136].

Quand la concentration en protéines diminue, la liaison protéique diminue et la fraction d'antibiotique libre augmente, ce qui explique, du fait de la variation des concentrations de protéines dans les bulles, une assez bonne diffusion retrouvée pour les antibiotiques assez liés aux protéines sériques [136].

2-c - Rôle de la dose administrée pour les quinolones.

Quelle que soit la voie d'administration [78], il existe une relation proportionnelle entre doses délivrées et concentrations sériques [18,78,124], mais aussi entre les concentrations tissulaires [77,128,142,143]. Il est à noter que cette remarque semble aussi valable pour certains macrolides [140].

2-d - Rôle du volume de distribution.

Il semble, aussi bien pour les bêta-lactamines [133,138,145] que pour les quinolones [77,142], qu'un grand volume de distribution soit garant d'une excellente diffusion extra-vasculaire.

2-e - Rôle de l'inflammation.

Elle augmenterait l'élimination des molécules ayant diffusé dans les bulles [128], ce qui expliquerait en partie, les différences de concentration et de demi-vie observées avec un même antibiotique dans des bulles d'origine différente.

3 - CONCLUSION.

Ce modèle des bulles de cantharidine semble assez proche du fluide interstitiel puisque l'on constate l'instauration d'un équilibre entre bulle et sérum [102,135]. Le fluide induit par cette méthode correspond à un exsudat inflammatoire [139] qui serait proche du liquide contenu dans les bulles de brûlure [139].

La méthodologie rend le modèle assez standardisable [142], et on retrouve une bonne corrélation entre les courbes théoriques et les courbes obtenues in vivo [100]. L'aspect correspond le plus souvent à un modèle bicompartimental [82], voire tricompartimental [138].

Il existe cependant quelques écueils, que ce soit l'hétérogénéité du contenu des bulles [13], ou l'importance des variations individuelles enregistrées, et ce aussi bien avec les quinolones [77,141,142], qu'avec les bêta-lactamines [82,138,144].

Enfin, la quantité relativement faible des fluides contenus dans les bulles ne permet pas toujours de réaliser les dosages en triplicata ou par méthode chromatographique [141]. A noter que la durée d'utilisation des bulles reste limitée dans le temps, ce qui ne permet pas l'étude d'antibiotiques de demi-vie prolongée [141].

Cette méthode a cependant le mérite de bien mettre en évidence le rôle limitant de la liaison aux protéines, ainsi que l'influence bénéfique du volume total de distribution.

Enfin, elle met en exergue la nécessité d'exprimer les résultats en concentration d'antibiotique libre et non en concentration d'antibiotique total.

H - FIL DE COTON SOUS CUTANE.

Introduite par HELLUM en 1978 [55], cette technique est d'utilisation récente. Elle s'apparente au principe des cages tissulaires, puisque basée sur l'insertion dans le secteur sous-cutané extra-vasculaire, d'un système de recueil du liquide interstitiel.

1 - MATERIEL ET METHODE.

1-a - Nature du récepteur sous-cutané.

Il s'agit de fils de coton destinés à l'usage chirurgical qui sont insérés, grâce à leur aiguille dans le compartiment sous-cutané [55,57,98].

Une anesthésie locale préalable est toujours réalisée [57], que ce soit chez l'homme [55] ou chez l'animal [98].

Un intervalle libre d'au moins 30 mn est respecté, entre l'introduction et l'utilisation du fil, afin de voir disparaître l'effet de l'anesthésique [58].

1-b - Prélèvement du fluide interstitiel.

Il se fait par l'intermédiaire du retrait de 1 cm de fil ayant séjourné un temps déterminé dans l'espace sous-cutané.

La quantité de fluide absorbée par le fil est estimée à 74 % (de 70 à 80 %), de son poids total, après recueil, soit pour HOFFSTEDT 0,0057 g par centimètre [57] et pour RYAN 1,2 à 1,5 ,ul par centimètre [98].

1-c - Composition du fluide recueilli.

La concentration protéique totale est de 24 g/l de fluide [57] alors que celle de l'albumine est de 16 g/l [59]. Les électrolytes, tels sodium et potassium sont retrouvés à des concentrations similaires à celles du sérum [57].

Une contamination sanguine est possible, mais souvent négligeable, car inférieure à 5 g par litre de fluide recueilli [57] ; et dans le cas de contamination massive, les fils ne sont pas analysés et simplement éliminés de l'étude [58].

1-d - Méthode de dosage des antibiotiques.

L'évaluation de la concentration des antibiotiques contenus dans le fluide absorbé par les fils se fait par méthode microbiologique [57]. Les fils recueillis sont débités et placés dans des puits de 8 mm préformés dans une plaque d'agar.

L'antibiotique est élué par adjonction de 50 à 100 ,ul de tampon phosphate dans chaque puits. Les souches de référence sont choisies en fonction de l'antibiotique à doser [57,58], comme pour les autres techniques.

Les courbes standards sont obtenues à partir de fils vierges, de même type (diamètre, longueur, constituant), imprégnés de solution saline contenant des concentrations données d'antibiotiques [58,98].

2 - RESULTATS.

2-a - Rôle du rapport surface sur volume de diffusion.

Ce modèle des fils de coton est caractérisé par une grande surface pour un faible volume de diffusion (ratio surface/volume $> 100 \text{ cm}^{-1}$ [99]). Cette particularité contrôle les propriétés d'absorption du fil et gouverne la distribution apparente des antibiotiques [59].

Ainsi, on retrouve un retard de diffusion plus ou moins marqué [59] du secteur vasculaire vers le secteur interstitiel et des concentrations extra-vasculaires inférieures à celles du compartiment central [98]. Mais, on note que les courbes interstitielles suivent parfaitement les courbes sériques, au point de rester parallèles [59], ce qui traduit une simple diffusion passive de l'antibiotique entre les deux secteurs [58]. De même, les temps de demi-vie en phase d'élimination des deux compartiments sont très proches l'un de l'autre [57,59] (Tableau N. 7)

2-b - Rôle de la liaison aux protéines sériques. (Tableau N. 7)

Il existe une relation inverse entre pourcentage de liaison protéique et diffusion des antibiotiques [58] qui fait que plus un antibiotique est lié, moins il diffuse [59] du compartiment vasculaire au compartiment interstitiel. En effet, seule la fraction libre est diffusible [58].

2-c - Rôle de la liaison protéique
interstitielle.

La capacité de fixation du fil évaluée par radio-marquage ou par méthode bactériologique [59] semble être négligeable pour les antibiotiques, puisque inférieure à 0,5 ,ug/ml, alors qu'elle approcherait 20 % pour l'albumine.

Elle concourrait donc à augmenter la demi-vie d'élimination des antibiotiques très liés par un effet réservoir ou dépôt libre [58], ce qui n'est pas toujours vérifié [59].

2-d - Rôle de l'inflammation.

Après un délai d'implantation des fils de 24 heures, il se crée une réaction inflammatoire locale [98] qui est responsable d'une plus grande perméabilité vasculaire et donc d'une meilleure diffusion effective, quand on compare les résultats avec ceux obtenus à partir d'un fil implanté seulement 30 mn avant l'administration des antibiotiques [58,98].

2-e - Rôle des modalités d'administration.

(Tableau N. 7)

Après une courte perfusion de 30 mn, on note un retard de diffusion plus important qu'après une infection sous forme de bolus de 5 mn [58]. Mais, si pour les antibiotiques peu liés aux protéines sériques, on ne retrouve pas de différence entre les rapports des aires sous les courbes interstitielles et sériques pour l'antibiotique total, il semble que pour les antibiotiques très liés, la méthode de la courte perfusion améliore la diffusion par rapport à celle des bolus [58].

TABLEAU N° 17: modèle des Fils de coton

molécule	organisme	PB	dose et voie	délai	Tmax	Teq	T1/2s	T1/2f	RatioAUCf/AUCs	
AMPICILLINE	LAPIN		25 mg/ kg IV	30 mn	20 mn	55mn	30 mn	30 mn	0,60	(57)
AMPICILLINE	HOMME		2 g IV bolus	30 mn	<10 mn	nd	50 mn	50 mn	0,26	(59)
CLOXACILLINE	HOMME		1 g IV bolus	30 mn	50 mn	nd	39 mn	36 mn	0,12	(59)
CEFOPERAZONE	HOMME	90	2 g IV bolus	30 mn	1 h	nd	96 mn	135 mn	0,096	(58)
CEFOPERAZONE	HOMME	90	2 g IV 30mn	30mn	1 h	nd	80 mn	150 mn	0,146	(58)
CEFOTAXIME	HOMME	40	2 g IV bolus	30 mn	15 mn	nd	50 mn	45 mn	0,267	(58)
CEFOTAXIME	HOMME	40	2 g IV 30mn	30 mn	1 h	nd	50 mn	45 mn	0,304	(58)
CEFOXITINE	HOMME	70	2 g IV bolus	30 mn	15 mn	nd	50 mn	50 mn	0,246	(58)
CEFOXITINE	HOMME	70	2 g IV 30mn	30 mn	1 h	nd	54 mn	54 mn	0,422	(58)
CEFRADINE	HOMME	10	1 g IVbolus	30 mn	15 mn	4,5h	1h	50 mn	0,47	(58)
CEFRADINE	HOMME	10	1 g IV30mn	30 mn	1 h	3h	54 mn	50 mn	0,51	(58)
CEFUROXIME	HOMME	33	1.5 g IVbolus	30 mn	1 h	6h	52 mn	70 mn	0,306	(58)
CEFUROXIME	HOMME	33	1.5 g IV30mn	30 mn	1h	nd	51 mn	82 mn	0,275	(58)
CEFUROXIME	SOURIS	33	50 mg/kg IP	24h	15 mn	40 mn	12 mn	15 mn	0,47	(98)
CEFUROXIME	HOMME	33	750 mg IM	24h	<20 mn	2,5h	2h	2h	0,83	(98)
GENTAMICINE	LAPIN	nd	3 mg/ kg IV	30mn	<10 mn	3h	2h	2,5h	0,60	(57)
DOXYCYCLINE	LAPIN	nd	1,5 mg/kgIV	30 mn	1 h	3h	3h	3h	0,4	(57)

PB : % de liaison entre antibiotique et proteine sérique de l' organisme
 Delai : délai entre la pose du fil et l' administration de l' antibiotique
 Tmax : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale sérique
 Teq : temps nécessaire pour atteindre l' équilibre entre contraction sérique et tissulaire
 T1/2 : temps de demi-vie sérique
 T1/2f : temps de demi-vie interstitielle (càd dans le fil)
 Ratio : rapport des aires sous la courbe interstitielle sur aire sous la courbe sérique

3 - CONCLUSION.

Même si la technique est simple, peu agressive et relativement reproductible, elle n'en demeure pas moins difficile à standardiser, ce qui limite son intérêt [50].

Elle ne permet pas d'appréhender, comme l'ont cru de nombreux auteurs [8,55,58] un compartiment interstitiel superficiel, mais ne fait que refléter les propriétés d'un système de recueil du fluide interstitiel. Ainsi, un important ratio surface sur volume de diffusion permet d'obtenir une excellente diffusion du secteur vasculaire vers le secteur extra-vasculaire [50], et donc, par simple transfert passif apparaît un équilibre rapide entre le sérum et le modèle utilisé [59].

Enfin, cette technique permet une fois encore d'insister sur l'importance de la méthode, puisque le délai d'insertion des fils dans un organisme animal ou humain interfère largement sur les résultats, rendant toute comparaison avec d'autres études très aléatoires.

I - MODELE DES TISSUS ENTIERS.

Le concept du dosage des antibiotiques, à partir de leur extraction d'une quelconque pièce anatomique, est la cible de nombreuses critiques émises par les utilisateurs d'autres modèles.

Certes, il existe de difficiles problèmes méthodologiques, mais il faut reconnaître que cette technique est la seule à approcher d'aussi près le modèle physiologique.

1 - MATERIEL ET METHODE.

1-a - Substrat anatomique recueilli.

Que ce soit chez l'homme [37] ou chez l'animal [62], tous les organes peuvent servir de support à l'élution de l'antibiotique [40,83].

Concernant le seul tissu cutané, on retrouve presque autant de substrats différents qu'il y a d'auteurs. Ainsi, les études peuvent porter sur la peau totale (y compris l'hypoderme) [40] ou sur l'hypoderme seul [37,88], voire sur la partie dermo-épidermique seule [28,80]. De même, il peut s'agir de peau saine prélevée lors d'intervention [37,40,80] ou de peau infectée récupérée par biopsie de cellulite [76].

1-b - Méthode d'extraction de l'antibiotique du tissu cutané.

Là encore, la diversité est de règle. Le plus souvent, après congélation et dilution préalable, les pièces anatomiques sont homogénéisées :

- soit par méthode mécanique, telle trituration [3,37,88], ou sonication [76].
- soit par méthode chimique [28,80].

Mais certains [62] préfèrent éviter toutes ces étapes, source de dénaturation des tissus, en utilisant une simple diffusion passive.

1-c - Méthodes de dosage des antibiotiques contenus dans les pièces anatomiques prélevées.

Le plus souvent, des méthodes microbiologiques de diffusion en milieu solide [28,37] sont employées pour doser l'antibiotique contenu dans les surnageants. Ces derniers sont obtenus après dilution et centrifugation des homogénats [37,88]. Certains procèdent à une concentration par chauffage afin de corriger les dilutions [28].

Les articles les plus récents font état de l'utilisation de méthodes chromatographiques, nécessitant de nouvelles manipulations des échantillons [3,76,80].

Cependant, c'est HOLM [62], avec la méthode de simple diffusion passive, à partir d'une pièce anatomique calibrée, placée directement dans une gélose, qui évite le plus des biais méthodologiques.

Il faut malheureusement noter que l'obtention des courbes standards est de réalisation difficile. En effet, l'obtention d'un milieu de diffusion identique à celui que représente un surnageant d'homogénat tissulaire est difficile à concevoir [28,37,40].

2 - RESULTATS.

2-a - Rôle du rapport surface sur volume de diffusion des échantillons recueillis

En accord avec les études de RYAN [99] et VAN ETTA [123], ce rapport semble important pour une pièce anatomique entière puisque les courbes de concentration intra-tissulaire, en fonction du temps, suivent étroitement les courbes sériques [62,76].

On retrouve cependant un retard de diffusion du compartiment vasculaire vers le compartiment tissulaire [3,28,37], avec des concentrations interstitielles inférieures aux concentrations sériques [40,80,88]. Mais les temps de demi-vie en phase d'élimination étant équivalents dans le sérum et dans le tissu, on retrouve bien un parallélisme des courbes [3,28].

2-b - Rôle de la liaison antibiotique aux protéines sériques.

Il ne semble pas y avoir d'effet restrictif de la liaison protéique sérique sur la diffusion extra-vasculaire des antibiotiques, pas plus que d'"effet réservoir" interstitiel dû aux protéines extra-vasculaires [28].

2-c - Rôle du volume de diffusion et du gradient de concentration.

D'après des études réalisées portant sur des quinolones, il apparaît que l'importance de leur volume de distribution est directement corrélée à leur aptitude à diffuser en extra-vasculaire [3,37,40].

De même, les concentrations extravasculaires sont directement corrélées à l'importance et au maintien d'un gradient de concentration entre les deux compartiments [88].

2-d - Source de la variabilité des résultats obtenus selon la méthode de dosage des tissus totaux.

Il existe avec ce modèle, de nombreux biais pouvant expliquer l'hétérogénéité des résultats enregistrés. Ces sources de variation siègent à chaque étape de réalisation de cette technique.

2-d-1 - Voie d'administration de l'antibiotique.

Le fait que les antibiotiques étudiés soient délivrés par voie orale, expose d'autant plus aux aléas individuels de l'absorption digestive [80].

2-d-2 - Variation des échantillons prélevés.

Chaque pièce anatomique possède des caractères qui lui sont propres [80].

Ainsi, l'épaisseur du tégument varie avec l'âge du sujet prélevé [80], mais aussi avec le siège du prélèvement [80] ainsi qu'avec les manipulations (peau séparée ou non) dictées par l'expérimentateur.

De même, les conditions de température ambiante [37], ainsi que la durée des interventions [37,40] ou la nature de l'anesthésie locale ou générale [76] sont à l'origine de modifications du statut vasculaire de l'échantillon et préjudiciables à la quantité d'antibiotique diffusée dans les tissus.

La contamination sanguine *in vivo* [80,133] est difficile à éviter, même si pour certains elle reste minime [62]. Elle doit cependant faire l'objet de correction théorique quand elle est notable [13,92].

Enfin, généralement, chez un même sujet, un unique prélèvement est obtenu en vue de dosage à un temps donné, ce qui accroît l'importance des variations individuelles. Seule la multiplication des échantillons obtenus au même temps, à partir de plusieurs individus, permet de réduire la dispersion des résultats [37].

2-d-3 - Variation due aux méthodes d'extraction et de dosage des antibiotiques.

Les diverses techniques d'élution des antibiotiques contenus dans les pièces anatomiques sont source de variations dans les résultats [37,50]. En effet, que ce soit par la dilution, par la libération des antibiotiques intra-cellulaires ou par leur fixation aux constituants des tissus [70,92], voire leur infiltration par des enzymes [13], toutes les méthodes employées sont source de biais.

Enfin, les conditions mêmes des dosages doivent respecter des constantes de pH, de température et de nature des milieux étudiés, pour l'obtention de gammes standards correctes [13,65].

3 - CONCLUSION.

On l'a noté, le principe de dosage des antibiotiques, à partir de tissus totaux est entaché de nombreux biais.

Mais jamais les autres modèles n'ont fait l'objet d'autant de critiques objectives. Il n'en demeure pas moins vrai, qu'en dehors des procédures d'homogénéisation, la méthode de simple diffusion passive de HOLM [62] semble assez séduisante, mais trop peu exploitée pour apporter les preuves de sa standardisation.

Enfin, quoi qu'il en soit, cette technique est la seule à se prévaloir d'une étude portant sur les tissus entiers, sans artifice de prélèvement. Elle semble donc être celle qui se rapproche le plus des conditions de diffusion qui se produisent in vivo lors de traitements.

V - DOSAGE DE DIVERS ANTIBIOTIQUES DANS LA PEAU TOTALE D'ANIMAUX DE LABORATOIRE (RONGEURS).

Notre choix d'un modèle expérimental animal, pour étudier la diffusion des antibiotiques dans le tissu cutané entier, s'explique par le souci de demeurer le plus proche possible des conditions physiologiques de base.

A - ETUDE PORTANT SUR LA PEAU DE LAPIN.

Dans un premier temps, nos études portent sur des lapins fauves de Bourgogne, pesant $2,5 \pm 0,2$ kg. Les antibiotiques administrés sont la Pénicilline G par voie intrapéritonéale et la Roxythromycine par voie orale.

Les prélèvements cutanés sont réalisés sur les membres postérieurs des animaux, au moyen de punch biopsiques de 5 mm de diamètre. Une anesthésie locale par injection sous-cutanée de xylocaïne (R) adrénalinée à 2 % est effectuée 5 mn avant chaque prélèvement. Elle a pour but d'insensibiliser les animaux et de permettre des prélèvements exangues. Les échantillons sériques sont obtenus simultanément par ponction des veines auriculaires.

L'extraction tissulaire des antibiotiques est réalisée à partir du surnageant obtenu par digestion enzymatique des tissus cutanés. Cette digestion n'altère en rien les propriétés antibactériennes des antibiotiques étudiés.

Cependant, les résultats obtenus ne sont pas exempts de critiques, du fait de la contamination sanguine, de la dilution secondaire à l'anesthésie ou de la méthode d'extraction tissulaire des antibiotiques.

De plus, les sérums de certains animaux possèdent une activité antibactérienne spontanée au temps témoin. Après enquête, ce phénomène est apparu lié à la présence d'un antibiotique dans les aliments délivrés à l'animalerie.

B - ETUDE PORTANT SUR LA PEAU DE SOURIS DE LABORATOIRE.

Compte-tenu de ces difficultés et après de multiples essais, nous avons préféré utiliser des souris de laboratoire et de ne réaliser qu'un seul prélèvement sanguin et cutané par animal.

1 - MATERIEL ET METHODE.

1-a - Suport de l'étude.

Nous avons donc travaillé sur des souris blanches de laboratoire dont l'alimentation et les apports hydriques, hors antibiotique, sont laissés libres tout au long de l'expérience. Les animaux sont tous des femelles et pèsent 26 ± 2 g.

1-b - Antibiotique.

Il s'agit de l'AMOXICILLINE sous forme de poudre pour préparation injectable, conditionnée en flacon de 1 g. La poudre est dissoute dans de l'eau distillée stérile et diluée jusqu'à l'obtention d'une solution titrant 5 mg par ml. L'antibiotique est administré par voie intra-péritonéale en bolus, à la dose de 50 mg/kg.

1-c - Echantillons prélevés.

Les animaux sont sacrifiés à des temps déterminés après l'administration de l'antibiotique.

Les carotides sont sectionnées et le sang est directement recueilli dans des tubes, puis centrifugé ; seul le sérum est congelé à -20 degrés.

Il existe un intervalle de 30 secondes entre les prélèvements sanguin et cutané. Seule la peau du dos des animaux est excisée. Nous n'avons jamais constaté, lors de cette opération, de contamination de l'échantillon par du sang. Le tégument complet ainsi recueilli est congelé à -20 degrés.

1-d - Méthode de dosage de l'antibiotique dans les échantillons prélevés.

Le sérum décongelé est dosé selon une méthode microbiologique de diffusion en milieu gélosé (gélose DIFCO N.1 à pH 6,6). Tous les dosages sont effectués en triplicata, au moyen de disque de papier de 6 mm de diamètre (disque N.740-E SCHLEICHER et SCHUELL INC.) imbibés de 25 µl de sérum puis déposés sur le milieu gélosé. Le germe test est une souche de Bacillus subtilis ATCC 66 33.

La méthode de dosage de l'antibiotique contenu dans la peau est plus complexe.

Dans un premier temps, 1 cm² de peau totale congelée est prélevé, pesé et mis à décongeler dans une solution de P.B.S., représentant 9 fois son poids. Puis le prélèvement est découpé dans sa solution ; l'ensemble est agité puis mis à reposer durant 3 heures, à 4 degrés. Le dosage est effectué sur le surnageant en utilisant la même technique que pour le sérum, et ce toujours en triplicata.

L'obtention des courbes standards est effectuée à partir d'une gamme de dilution d'Amoxicilline dont le diluant est du sérum de cheval pour les prélèvements sériques et du surnageant de peau de souris témoin obtenu selon le même procédé que celui des échantillons cutanés à doser.

Il est à noter que nous n'avons retrouvé que peu de différence entre les standards réalisés dans le surnageant et ceux réalisés dans le sérum de cheval.

L'évaluation des concentrations tissulaires ou sériques, en mg par ml, se fait par mesures des diamètres d'inhibition des échantillons à tester, reportées sur les courbes standards obtenues. Une correction de dilution est effectuée pour ajuster les concentrations tissulaires.

2 - RESULTATS. (figure N. 13)

Les courbes de concentration tissulaires et sériques obtenues selon notre méthode ont des cinétiques assez comparables. Les deux compartiments sont donc proches l'un de l'autre. Les concentrations tissulaires restent toujours inférieures aux concentrations sériques. Les demi-vies d'élimination des deux compartiments sont donc très voisines, il n'y a pas d'accumulation tissulaire de l'antibiotique.

Notre modèle semble parfaitement adapté aux lois de diffusion telles qu'elles ont été rapportées par VAN ETTA [123] et RYAN [99]. Le rapport surface sur volume de diffusion paraît important.

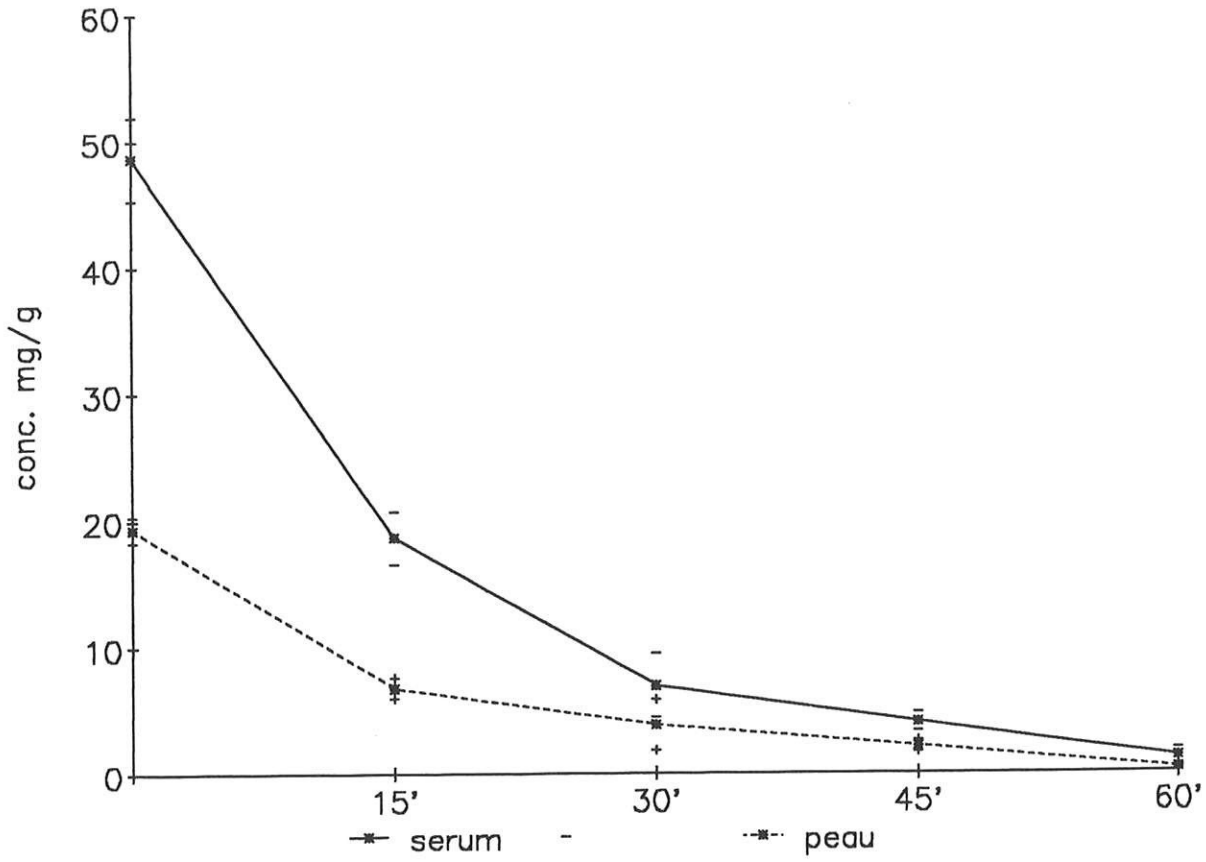


FIGURE N.13: Courbe concentration sérique (—) et tissulaire (----) en fonction du temps chez la souris après injection intra-péritonéale d'Amoxicilline à la dose de 50 mg/kg.

Le rapport pics tissulaires sur pics sériques est proche de 0,25, ce qui est compatible avec les résultats obtenus par divers auteurs [112,139] (tableau N. 8). Par contre, le rapport des aires sous la courbe tissulaire sur aire sous la courbe sérique, semble inférieur (0,23) aux valeurs retrouvées dans des modèles humains [139].

3 - CONCLUSION.

Notre modèle paraît tout à fait adapté à l'étude de la diffusion des antibiotiques dans la peau.

Nous nous heurtons cependant à plusieurs biais. Le premier réside dans l'unicité des prélèvements obtenus à partir de chaque animal. Seule, la multiplication des échantillons prélevés au même temps sur plusieurs animaux permet de minorer les facteurs de variation inter-individuelle.

Les autres biais reposent sur la conception même du modèle. Ainsi, bien que nous n'ayons jamais constaté de contamination sanguine macroscopique, nous ne pouvons l'éliminer au plan microscopique. De même, l'extraction de l'antibiotique est source de dilution et de sous-estimation de la quantité d'antibiotique contenue dans les téguments.

Enfin, même si nous respectons l'entité anatomo-physiologique de la peau, il s'agit d'un modèle animal dont les résultats sont difficilement transposables à l'homme.

TABLEAU N° 8 : AMOXICILLINE : résultats des études menées chez l'homme

Nb	Modèle	Dose	Voie	PB %	Pic Ser. mg/l	Pic Int. mg/l	Ratio	AUC Ser. mg.h/l	AUC Int. mg.h/l	Ratio	
HOMME	22	CC	1 g	PO	17	8.2	3	0.36		(112)	
HOMME	5	Ly	0,582 g	PO	15					0.8 (14)	
HOMME	6	BC	1 g	IV	23	55	16.1	0.29	75.9	57.8	0.76(139)
HOMME	6	BC	1 g	IV	lb*				58.0	49	0.84(139)

CC : chambre cutanée

Ly : lymphe

BC : bulle de cantharidine

IV : voie intraveineuse

PO : voie orale

lb* : fraction libre

VI - CONCLUSION.

Pour un antibiotique donné, les résultats relevés dans les différentes études sont très variables et fonction de nombreux paramètres tels que le modèle utilisé, l'organisme employé, la dose et la voie d'administration de l'antibiotique. (tableaux 8 à 28).

On peut cependant retenir que pour les bétalactamines, la diffusion semble inversement corrélée au pourcentage de liaison entre l'antibiotique et les protéines sériques de l'organisme servant de support à l'expérience. Pour les quinolones, la diffusion cutanée est proportionnelle à la dose administrée.

Néanmoins, l'expression même des résultats est source de confusion. Il est impossible de réduire la diffusion à un rapport entre concentration tissulaire et concentration sérique, sans tenir compte des concentrations tissulaires en antibiotique libre, ainsi qu'à leur maintien dans le temps. Même si le rapport des aires sous la courbe semble plus adapté pour quantifier le phénomène, il n'en demeure pas moins éloigné des concentrations libres in situ.

Ainsi, un pas dans le sens d'une harmonisation de l'expression des résultats devrait faciliter les comparaisons entre les différentes études. Il paraît souhaitable d'exprimer les résultats en concentration de la fraction libre interstitielle et surtout de les rapporter aux concentrations minimales inhibitrices des germes cibles, afin d'avoir une notion plus précise du potentiel thérapeutique que possède une molécule donnée.

AMOXICILLINE (TABLEAU 8)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
HOMME	22	CC	1 g	PO	17	8.2	3	0.36			(112)
HOMME	5	Ly	0,582 g	PO	15						0.8 (14)
HOMME	6	BC	1 g	IV	23	55	16.1	0.29	75.9	57.8	0.76(139)
HOMME	6	BC	1 g	IV	1b*				58.0	49	0.84(139)

FLUCLOXACILLINE (TABLEAU 9)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
MINI COCHON	10	CT	40 mg/kg	IM	89	16	5.2	0.32			(19)
HOMME	6	BC	1 g	IV	95	139	5.3	0.038	130	20.6	0.16 (139)
HOMME	6	BC	1 g	IV	1b*				9,1	2,8	0,30(139)
HOMME	5	Ly	2 g	IV	96	154.6	35.3	0.075	178.6	35.3	0.20 (15)
HOMME	5	BS	2 g	IV	96	154.6	4.6	0.03	178.6	74.1	0.38 (15)

PB : liaison proteique, 1b* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),
 Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),
 AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser
 BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine
 CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse
 CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphe, S : Serum
 TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

AMPICILLINE (TABLEAU 10)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
LAPIN	2	CF	10mg/kg	IV	17			0,14			(10)
LAPIN	10	CF	25mg/kg	IV	17			0,25			(10)
LAPIN	11	CF	50mg/kg	IV	17			0,34			(10)
LAPIN	5	CFi	50mg/kg	IV	17			0,20			(11)
LAPIN	5	CFi	25mg/kg	IV	17			0,21			(11)
LAPIN	5	CT	400 mg	PO	18,5	10	1,8	0,18			(29)
LAPIN	5	CT	30 mg/kg	IM	18,5	37	4,4	0,12			(29)
LAPIN	5	CT	15mg/kg	IM	20	20	4	0,23	13,1	10,3	0,78 (126)
LAPIN	nd	CT	50mg/kg	PO		7	3,6	0,51			(72)
LAPIN	3	FC	25 mg/kg	IV							0,60(58)
RAT	3	CT	100mg	PO		10	1,97	0,197			(24)
LAPIN	4	EX	a	IV		164	82,4	0,5	121,7	165	1,35(75)
LAPIN	4	CF	a	IV		164	8.20	0.05	121.7	43.6	0.36(75)
LAPIN	4	EX	b	IV		25.7	11.6	0.45	85.5	50.8	0.59(75)
LAPIN	4	CF	b	IV		25.7	0.4	0.02	85.5	5.3	0.06(75)
LAPIN	4	EX	c	IV		2.8	nd	nd	56,8	21,3	0,37(75)
LAPIN	4	CF	c	IV		2.8	0,7	0,25	56,8	11,2	0,2 (75)
LAPIN	4	EX	d	IV		26.5	nd	nd	46,6	28,5	0,61(75)
LAPIN	4	CF	d	IV		26.5	0,7	0,02	46.6	9.8	0.21(75)
CHIEN	nd	CT	250 mg	IM		5.0	1.8	0.36			(33)
CHIEN	nd	CT	250 mg	IM		18.5	5.5	0.3			(33)
CHIEN	4	CT	10 mg/kg	IM	0	20	2.4	0.12			(32)
CHIEN	4	CT	25mg/kg	IM	0	65	7	0.11			(32)
HOMME	10	CC	1 g	PO	18à29	3,0	0,71	0,23			(118)
HOMME	22	CC	1 g	PO	18à25	3,0	0,9	0,3			(112)
HOMME	6	FC	2 g	IV				0,23	145	38	0.26(59)
HOMME	6	BS	2 g	IV				0,32	145	99	0.68(59)
HOMME	10	BC	0.556 g	PO		41.1	13.0	0.31	29.8	33.1	1.11 (107)
HOMME	10	BC	0.556	IV		3.5	1.6	0.46	11.1	7.25	0.68 (107)
HOMME	5	Ly	0.556 g	PO							0.8 (14)

a : 100 mg IV en 30 mn
c : 100 mg IV sur 24 heures

b : 25 mg IV en 30 mn toutes les 6 heures
d : 25 mg IV en 30 mn suivi de 75 mg IV sur 23 h 30mn

CEFALORIDINE (TABLEAU 11)

Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2	
LAPIN	3	CF	20 mg/kg	IV	60	10	0.16			(10)	
LAPIN	2	CF	40 mg/kg	IV			0.19			(10)	
LAPIN	6	CTp	30 mg/kg	IM		73.7	12.4	0.17		(49)	
LAPIN	5	CT	30 mg/kg	IM	39.5	26	5.2	0.2		(29)	
LAPIN	5	CT	15 mg/kg	IM	15	35.5	13.2	0.37	31.2	41.4	1.32 (126)
CHIEN	6	CT	20 mg/kg	IV	10	34	8.3	0.24		(130)	
HOMME	14	F	1 g	IM		40	38	0.95		(43)	
HOMME	14	EX	1 g	IM		40	13	0.32		(43)	

CEFALOTINE (TABLEAU 12)

Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2	
LAPIN	8	CF	40 mg/kg	SC	nd	nd	0.155			(10)	
LAPIN	5	CT	30 mg/kg	IV		70	1.2	0.017		(29)	
LAPIN	5	CT	15 mg/kg	IM	78	11.4	1.0	0.09	6.36	2.23	0.35 (126)
CHIEN	9	CT	40 mg/kg	IV		118	11	0.09		(129)	
CHIEN	6	CT	50 mg/kg	IV		102	20	0.196		(129)	
CHIEN	6	CT	30 mg/kg	IM		40.2	6.1	0.15		(49)	

PB : liaison protéique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),

Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),

AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser

BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine

CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse

CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphes, S : Serum

TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

CEFAZOLINE (TABLEAU 13)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
RAT	nd	EX	50 mg/kg	IM	78	112.2	63.7	0.59	5607	7295	1.37 (74)
RAT	nd	CTd	50 mg/kg	IM	78	112.2	19.2	0.14	5607	2855	0.54 (74)
LAPIN	nd	CTp	30 mg/kg	IM	61à86	111.3	10.5	0.095			(49)
CHIEN	6	CT	20 mg/kg	IV	80	65	9.0	0.14			(130)
CHIEN	6	CT	20 mg/kg	IV	lb*	20	6,4	0,32			(130)
CHIEN	12	EX	40 mg/kg	IV	19	270	240	0.88	1202	1699	1.41 (96)
HOMME	14	F	1 g	IV		55	45	0.82			(43)
HOMME	14	EX	1 g	IV		55	32	0.58			(43)

CEFONICIDE (TABLEAU 14)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
HOMME	6	S	30 mg/kg	IV	96	341			1559		(42)
HOMME	6	S	30 mg/kg	IV	lb*	46,2			67,2		(42)
HOMME	6	EX	1 g	IV	89	213	32.7	0.15	1149	893	0.78 (111)
HOMME	6	EX	1 g	IV	lb*	23,9	7,1	0,29	126,3	133,7	1,05 (111)

CEFOPERAZONE (TABLEAU 15)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
HOMME	6	S	30 mg/kg	IV	90	264			496		(73)
HOMME	6	S	30 mg/kg	IV	lb*	24.2			43.9		(73)
HOMME	7	FC	2 g en 5mn	IV	90	293	8.0	0.05	300	29	0.1 (58)
HOMME	7	FC	2 g en 30 mn	IV	90	182.3	8.3	0.06	215	31.7	0.147 (58)
HOMME	5	BS	1 g	IV	90				149.4	21	0.14 (47)
HOMME	24	CT	2 g	IV	90	131	172	1.31	164	43	0,26 (11)
HOMME	24	CT	2 g	IM	90	79.6	132	1.65	158	24	0.15 (116)
HOMME	13	F	50 mg/kg	IV		333.3	52.7	0.158	1115.7	262	0.23 (110)

PB : liaison proteique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),

Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),

AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser

BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine

CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse

CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lympe, S : Serum

TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous-cutané

CEFOTAXIME (TABLEAU 16)

Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2	
LAPIN	4	CT	50 mg/kg	IM	93	162.7	20.4	0.125	14.2	2.2	0.15 (51)
LAPIN	4	CT	50 mg/kg/3H x8	IM	93	162.7	66.2	0.41	14.2	10.7	0.75 (51)
HOMME	7	FC	2 g en 5 mn	IV	40			0.14	152.7	40.8	0.26 (58)
HOMME	7	FC	2 g en 30 mn	IV	40			0.2	131	40	0.3 (105)
HOMME	6	BS	30 mg/kg	IV	40	135	18	0.13			0.57(105)
HOMME	6	F	30 mg/kg	IV	40	135	53	0.3			0.31 (105)
HOMME	4	BS	1 g	IM					52.5	68.5	1.3 (46)
HOMME	8	BS	1 g	IM					59	42.7	0.72 (46)
HOMME	4	BS	1 g	IM					48.5	51	1.06 (46)
HOMME	4	BS	1 g	IM					62	34	0.55 (46)
HOMME	4	CC	1 g	IM					48.5	10	0.18 (46)
HOMME	4	F	1 g	IM					62	26	0.42 (46)
HOMME	8	BS	1 g	IM	33	17	10	0.59	49	36.5	0.72 (48)
HOMME	6	BC	1 g	IV	45à60	54.8	7.2	0.13	80.2		(135)
HOMME	4	BS	1 g	IV	38				42.7	23	0.54 (17)
HOMME	4	BS	1 g	IV	45**				12.5	11.5	0.92 (17)

** = desacetyl-cefotaxime

PB : liaison proteique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),
 Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),
 AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser
 BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine
 CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse
 CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphé, S : Serum
 TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

CEFOXITIME (TABLEAU 17)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
RAT	nd	CTd	50 mg/kg	IM	37.5	94	24.8	0.27	4343	3155	0.77 (74)
RAT	nd	EX	50 mg/kg	IM	37.5	94	23.8	0.27	4343	3532	0.77 (74)
LAPIN	5	CT	15 mg/kg	IM	69	22.8	2.5	0.11	9.1	8.7	0.96 (126)
HOMME	6	F	1 g	IV	72	51	10	0.2			(52)
HOMME	6	BC	1 g	IM	65à79	20	10	0.5			(136)
HOMME	6	F	1 g	IM	65à79	20	10	0,5			(136)
HOMME	6	F	1 g	IM	65à79	15	14	0.9			(136)
HOMME	6	BC	1 g	IV	72	nd	11,5	nd	106,8	36,4	0,34 (139)
HOMME	6	BC	1 g	IV	lb*				30	14,5	0,48 (139)
HOMME	4	BS	1 g	IM	72	18	15	0.83	50.7	50.4	0,998 (47)
HOMME	7	FC	2 g en 5 mn	IV	70			0.22			0.24 (58)
HOMME	7	FC	2 g en 30 mn	IV	70			0.26			0.42 (58)

PB : liaison proteique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),

Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),

AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser

BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine

CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse

CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphé, S : Serum

TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

CEFTAZIDIME (TABLEAU 18)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
HOMME	6	S	1 g	IV	21	101			234.7		(73)
HOMME	9	BS	1 g	IV	17				127	101	0.79 (127)
HOMME	5	Ly	1 g	IV	17				127	98	0.77 (14)

CEFTIZOXIME (TABLEAU 19)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
LAPIN	4	CT	50 mg/ kg	SC	32	52.4	20.7	0.4	5.36	2.36	0.44 (51)
LAPIN	4	CT	50 mg/kg/3h X8	SC	32	52.4	28.2	0.54	5.36	4.26	0.79 (51)
HOMME	6	BS	30 mg/ kg	IV	40	161	47	0.29			0.6 (105)
HOMME	6	F	30 mg/ kg	IV	40	161	37	0.23			0.37 (105)

CEFTRIAZONE (TABLEAU 20)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
HOMME	24	CC	1 g	IM	83à96	79.6	132	1.66	412	370	0.9 (116)
HOMME	24	CC	1 g	IV	83à96	131	172	1.31	384	403	1.04 (116)
HOMME	21	BS	1 g	IV	83à96	131	44.6	0.34	1190	1096	0.92 (83)

PB : liaison protéique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),

Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),

AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser

BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine

CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse

CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphé, S : Serum

TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

CEFUROXIME (TABLEAU 21)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
SOURI	6	EX	50 mg/kg	IM		25	18	0.72			(97)
SOURI	6	CT	50 mg/kg	IP		23.7	17.7	0.75			0.47 (98)
LAPIN	4	CT	50 mg/kg	IM		57	7	0.12			(97)
LAPIN	4	CT	50 mg/kg	SC		27	3.5	0.13			(97)
LAPIN	4	CF	a	IV	30	164	8	0.05	117	50	0.43 (75)
LAPIN	4	CF	b	IV	30	30.3	1.4	0.04	110	16.4	0.15 (75)
LAPIN	4	CF	c	IV	30	4.3	0.8	0.16	77	13.4	0.17 (75)
LAPIN	4	CF	d	IV	30	41.2	nd	0.05	72,1	24,5	0,34 (75)
LAPIN	4	EX	a	IV	30	164	100	0.61	117.2	112.1	0.95 (75)
LAPIN	4	EX	b	IV	30	30.3	15.6	0.5	110.6	49.5	0.45 (75)
LAPIN	4	EX	c	IV	30	4.3	2.8	0.65	77	27.1	0.35 (75)
LAPIN	4	EX	d	IV	30	41.2	0.7	0.017	72	52.5	0.73 (75)
HOMME	6	F	1 g	IV	33	50	38.5	0.77			(52)
HOMME	6	BC	1 g	IV	34	nd	12,6	nd	88,7	55,5	0,62 (139)
HOMME	6	BC	1 g	IV	lb*				62.1	38.8	0.62 (139)
HOMME	4	BS	1 g	IM	33	20.1	17	0.84	61	52	0.85 (47)
HOMME	2	FC	750 mg	IM		21.3	16	0.83			(98)
HOMME	7	FC	1.5 g en 5 mn	IV	33			0.14	118.6	36.3	0.3 (58)
HOMME	7	FC	1.5 g en 30 mn	IV	33			0.2	93.4	25.7	0.27 (58)

a : 100 mg IV en 30mn

b : 25 mg IV en 30mn toutes les 6 heures

c : 100 mg IV en perfusion continue sur 24heures

d : 25 mg IV en 30mn puis 75 mg IV en perfusion continue sur 23 heures 30mn

PB : liaison proteique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),

Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),

AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser

BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine

CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse

CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphe, S : Serum

TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

GENTAMICINE (TABLEAU 22)

Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
RAT	10	CTd	4 mg/ kg	IM	9.6	9.5	0.99			(39)
RAT	10	CT	4 mg/ kg	IM	9.6	1.9	0.2			(39)
LAPIN	6	CTp	2 mg/ kg	IM	4.7	1.4	0.3			(49)
LAPIN	6	CTp	1.5 mg/kg en 2mn	IV	17.4	1.8	0.1			(68)
LAPIN	6	CTp	1,5 mg/kg en 30mn	IV	8.3	1.5	0.18			(68)
CHIEN	nd	CT	80 mg	IM	9.2	5.2	0.56			(33)
CHIEN	4	CT	4 mg/kg	IM	12.8	2.58	0.2			(32)
CHIEN	6	EX	4 mg/kg	IV				1202	1699	1.41 (96)

TOBRAMYCINE (TABLEAU 23)

Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
RAT	10	CTd	4 mg/kg	IM	12.6	12.8	1.0			(39)
LAPIN	10	CTp	2 mg/ kg	IV	6.5	1.0	0.15			(45)
CHIEN	nd	CT	50 mg	IM	10.5	0.9	0.09			(33)
CHIEN	4	CT	4 mg/ kg	IM	15.5	3.45	0.22			(32)

PB : liaison proteique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),
 Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),
 AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser
 BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine
 CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse
 CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphe, S : Serum
 TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

ROXITHROMYCINE (TABLEAU 24)

Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2	
HOMME	6	BC	150 mg/ 12H x 5 jours	PO	86à91	9.2	5.0	0.54	114.4	90.9	0.85 (140)
HOMME	6	BS	150 mg	PO	>70	5.4	2.2	0.4	68	42	0.63 (34)
HOMME	6	BS	150 mg/ 12H x 3,5 jours	PO	>70	5.0	1.9	0.38			0.45 (34) à 1,05
HOMME	nd	TT	300 mg puis 150 mg/ 12H x1,5 jours	PO	nd	7.9	31.3	3.9	64.3	155.3	2.45 (28)

PB : liaison proteique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),
 Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),
 AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser
 BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine
 CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse
 CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphe, S : Serum
 TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

CIPROFLOXACINE (TABLEAU 25)

Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
RAT	10	TT	200 mg / kg	PO	0.4	0.4	1.0			(3)
HOMME	5	BC	100 mg	IV	nd	0.6	nd	2.81	3.4	1.21 (142)
HOMME	6	BC	500 mg	PO	2.3	1.4	0.6	9.9	11.6	1.17 (142)
HOMME	1à8	TT	100 mg	IV	1.6	0.8	0.5			(35)
HOMME	1à8	TT	500 mg	PO	1.8	0.5	0.28			(35)
HOMME	2à7	TT	100 mg	IV	0.85	0.4	0.47			(40)
HOMME	2à7	TT	750 mg	PO	2.3	4.0	1.7			(76)
HOMME	3à11	TT	750 mg / 12H x 4 jours	PO	2.1	3.3	1.58			(76)
HOMME	1à9	TT	250 mg	PO	1.3	1.1	0.84			(80)
HOMME	12	BS	500 mg / 12H x 5 jours	PO	3.5	2.0	0.58	18.2	15.0	0.82 (79)
HOMME	12	F	500 mg / 12H x 5 jours	PO	3.5	2.4	0.67	18.2	15.4	0.84 (79)
HOMME	12	S	1 g	PO	5.6			22.84		(18)

PB : liaison proteique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),
 Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),
 AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser
 BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine
 CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse
 CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphé, S : Serum
 TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

FLEROXACINE (TABLEAU 26)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
RAT	10	TT	200 mg/ kg	PO		9.0	6.8	0.75			(3)
HOMME	6	BC	400 mg	PO		6.1	3.8	0.62	78.3	70.4	0.9 (141)
HOMME	12	BS	400 mg / 24H x 5 jours	PO		6.9	5.0	0.73	88.6	71.2	0.8 (79)
HOMME	12	F	400 mg / 24 HPO x 5 jours			6.9	5.5	0.80	88.6	77.8	0.88 (79)

OFLOXACINE (TABLEAU 27)

	Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2
RAT	10	TT	200 mg / kg	PO		3,5	2,6	0,75			(3)
HOMME	6	BC	600 mg	PO		10.7	5.2	0.574	57.5	71.8	1.25 (77)
HOMME	6	BC	600 mg	PO	lb*	8.1	4.7	0.58			(143)
HOMME	6	BC	200 mg/ 12H x6	PO	25	2.96	3.5	1.18	17.8	19.6	1.1 (128)
HOMME	6	BS	200 mg/ 12H x6	PO	25	2.96	3.0	1.0	17.8	22.5	1.3 (128)

PB : liaison proteique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),

Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),

AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser

BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine

CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse

CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphe, S : Serum

TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

FOSFOMYCINE (TABLEAU 28)

Nb	Modèle	Dose	Voie	PB	Pic Ser.	Pic Int.	Ratio1	AUC Ser.	AUC Int.	Ratio2	
LAPIN	5	CT	15 mg/kg	IV	0	28,56	17,44	0,61	46,83	64,28	1,4 (126)
LAPIN	20	CT	60 mg/kg	IV	0	228	80,4	0,35	218	353	1,62 (44)
LAPIN	20	CT	60 mg/kg / 6h x 3 j	IV	0	230	102,4	0,44	218	311	1,42 (44)
HOMME	21	BS	50 mg/kg	IV	0	246	79,8	0,32	641	437	0,68 (109)
HOMME	21	BB	50 mg/kg	IV	0	246	81	0,33	641	424	0,66 (109)
HOMME	21	F	50 mg/kg	IV	0	246	73,4	0,30	641	245	0,38 (109)

PB : liaison proteique, lb* : fraction libre, Pic Ser : Pic sérique(mg/l), Pic Int. : Pic interstitiel (mg/l),

Ratio 1 : Pic Int/Pic Ser, AUC Ser : Aire sous la courbe sérique(mg.H/l),

AUC Int : Aire sous la courbe interstitiel le(mg.H/l), Ratio 2 : AUC Int/AUC Ser

BB : Bulle de brûlure, BC : Bulle de Cantharidine, BS : Bulle de succion, CC : Cage cutanée, CF : Caillot de fibrine

CFi : Caillot de fibrine infecté, CT : Cage tissulaire, CTd : Cage tissulaire en tube de dialyse

CTp : Cage tissulaire intra-péritonéale, EX : Exsudat, F : Fenêtre, FC : Fil de coton, Ly : Lymphé, S : Serum

TT : Tissu total, IM : intra-musculaire, IP : intra-péritonéal, IV : intra-veineux, PO : per os, SC : sous cutané

L'idéal serait de corrélér ce rapport entre concentration libre et concentration inhibitrice au temps pendant lequel il est maintenu. On obtiendrait alors des données parfaitement transposables en pathologie humaine, à la restriction près, que les modèles servant de support aux études ne présentent pas les mêmes caractères physiologiques que l'organisme humain.

Il n'existe pas de modèle expérimental parfait. Toutes les techniques rapportées sont entachées de biais qui leur sont propres. Mais il semble que la standardisation soit plus facile à obtenir pour les modèles employant les bulles ou les fils de coton que pour les autres techniques.

Aussi, mises à part les cages tissulaires avec leur problème d'exclusion et les caillots de fibrine qui représentent deux modèles très particuliers, toutes les autres méthodes possèdent d'indéniables qualités.

Les exsudats reflètent parfaitement les conditions rencontrées au sein des plaies opératoires et peuvent servir de base à l'étude de l'antibioprophylaxie chirurgicale.

Bulles et chambres cutanées exagèrent le caractère liquide du milieu interstitiel, mais elles sont certainement, avec les fils de coton, les seules méthodes permettant une étude correcte de la diffusion interstitielle des antibiotiques.

Enfin, les modèles utilisant comme support des tissus entiers sont grévés de diverses sources d'erreur alors qu'ils restent très proches des conditions observées dans un organisme complet.

Tous les résultats issus de techniques utilisant des prélèvements séquentiels sont d'interprétation difficile car ils ramènent la diffusion qui est un processus continu, à une succession d'intervalles de temps.

A l'avenir, toutes les études de diffusion des antibiotiques devront reposer sur une méthodologie plus stricte et leurs résultats devront être exprimés selon des normes qui restent à définir.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALEXANDER J.W., SYKES N.S., MITCHELL M.M., FISHER M.W.

Concentration of selected intravenously administered antibiotics in experimental surgical wounds.
J. Trauma., 1973, 13, 5, 423-434.

- 2 - ALLISON J.H., BETTLEY F.R.

Investigations into cantharidin blisters raised on apparently normal skin and abnormal subjects.
Br. J. Dermatol., 1958, 70, 331-339.

- 3 - ARATA J., AKIYAMA H., KANZAKI H., KANAMOTO A., ABE Y., YAMADA T., YAMAMOTO Y.

Skin penetration of fleroxacin in rats.
16th International Congress of chemotherapy, June 1989, JERUSALEM - ISRAEL.

- 4 - ARKO R.J.

Neisseria gonorrhoeae : experimental infection of laboratory animals.
Science 1972, 177, 1200-1201.

- 5 - ARKO R.J.

Implantation and use of a subcutaneous culture chamber in laboratory animals.
Lab. Anim. Sci., 1973, 23, 1, 105-106.

- 6 - BAKER G., HUNT T.K.

Penicillin concentrations in experimental wounds.
Am. J. Surg., 1968, 115, 531-534.

- 7 - BALANT L., DAYER P.

Pharmacocinétique et ajustement des posologies.
PHARMACOLOGIE CLINIQUE, GIROUD J.P. rédacteur.
Expansion Scientifique Française éditeur.
2ème édition, 1988, 56, 76.

- 8 - BARZA M.

Principles of tissue penetration of antibiotics.
J. Antimicrob. Chemother., 1981, 8, suppl.C, 7,28.

- 9 - BARZA M., BRUSCH J., BERGERON M.G., WEINSTEIN L.

Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. III. intermittent versus continuous infusion and the effect of probenecid.
J. Infect. Dis., 1974, 129, 1, 73-78.

- 10 - BARZA M., SAMUELSON T., WEINSTEIN L.

Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. II. Comparison of nine antibiotics : effect of dose and degree of protein binding.

J. Infect. Dis., 1974, 129, 1, 66-72.

- 11 - BARZA M., WEINSTEIN L.

Penetration of antibiotics into fibrin loci in vivo. I. Comparison of penetration of ampicillin into fibrin clots abscesses and "interstitial fluid".

J. Infect. Dis., 1974, 129, 1, 59-65.

- 12 - BENNETT J.V., BRODIE J.L., BENNER E.J., KIRBY W.M.M.

Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens.

Applied Microbiol., 1966, 14, 2, 170-177.

- 13 - BERGAN T.

Pharmacokinetics of tissue penetration of antibiotics.

Rev. Infect. Dis., 1981, 3, 1, 45-66.

- 14 - BERGAN T., ENGESET A., OLSZEWSKI W.

Does serum protein binding inhibit tissue penetration of antibiotics.

Rev. Infect. Dis., 1987, 9, 4, 713-718.

- 15 - BERGAN T., ENGESET A., OLSZEWSKI W., OSTBY N., SOLBERG R.

Extravascular penetration of highly protein-bound Flucloxacillin.

Antimicrob. Agents Chemother., 1986, 30, 5, 729-732.

- 16 - BERGAN T., HELMUM K.B., SCHREINER A., DIGRANES A., JOSEFSSON K.

Passage of erythromycin into human suction skin blisters.

Curr. Ther. Res., 1982, 32, 4, 497-603.

- 17 - BERGAN T., KALAGER T., HELMUM K.B., SOLBERG C.O.

Penetration of cefotaxime and desacetylcefotaxime into skin blister fluid.

J. Antimicrob. Chemother., 1982, 10, 193-196.

- 18 - BERGAN T., THORSTEINSSON S.B., KOLSTAD I.M., JOHNSEN S.

Pharmacokinetics of ciprofloxacin after intravenous and increasing oral doses.

Eur. J. Clin. Microbiol., 1986, 5, 2, 187-192.

19 - BERGAN T., VERSLAND I.

The mini-pig as a model for penetration of penicillins.
Scand. J. Infect. Dis., 1978, suppl. 14, 135-142.

20 - BERGERON M.G., TURCOTTE A.

Penetration of cefixime into fibrin clots and in vivo efficacy against Escherichia Coli, Klebsiella pneumoniae and staphylococcus aureus.
Antimicrob. Agents Chemother., 1986, 30, 6, 913-916.

21 - BIGGER J.W.

Inactivation of penicillin by serum.
Lancet, 1944, 400-403.

22 - BLASER J., RIEDER H.L., LÜTHY R.

Interface-area-to volume ratio of interstitial fluid in humans determined by pharmacokinetic analysis of netilmicin in small and large skin blisters.
Antimicrob. Agents Chemother., 1991, 35, 5, 837-839.

23 - BLUMER J.L., O'BRIEN C.A., LEMON E., CAPRETTA T.M.

Skin and soft tissue infections : pharmacologic approaches.
Pediatric infect. Dis., 1985, 4, 3, 336-341.

24 - BODIN N.O., EKSTROM B., FORSGREN U., JALAR L.P., MAGNI L., RAMSAY C.H., SJOBERG B.

Bacampicillin : a new orally well-absorbed derivative of ampicillin.
Antimicrob. Agents Chemother., 1975, 8, 5, 518-525.

25 - BURKE J.F.

An implanted reservoir for continuous sampling of interstitial fluid.
J. Surg. Res., 1964, 4, 5, 195-199.

26 - CALNAN J.S., FORD P.M., HOLT P.J.L., PFLUG J.J.

Implanted tissue cages : a study in rabbits.
Br. J. Plastic Surg., 1972, 25, 164-174.

27 - CALNAN J.S., PFLUG J.J., CHISHOLM G.D., TAYLOR L.M.

Pathophysiology of tissue fluid.
Proc. Roy. Soc. Med., 1972, 65, 715-719.

- 28 - **CAMPA M., ZOLFINO I., SENESI S., BERNARDINI N., DANESI R.,
DUCCI M., OLEGGINI M., DI STEFANO R., MOSCA F.,
LAZZARINI A., DEL TACCA M.**

The penetration of roxithromycin into human skin.
J. Antimicrob. Chemother., 1990, 26, 87-90.

- 29 - **CARBON C., CHAU N.P., CONTREPOIS A., LAMOTTE-BARRILLON S.**

Tissue cage experiments with beta-lactam antibiotics in rabbits.
Scand. J. Infect. Dis., 1978, suppl.14, 127-134.

- 30 - **CARBON C., CONTREPOIS A., BRION N., LAMOTTE-BARRILLON S.**

Penetration of cefazolin, cephaloridine and cefamandole into interstitial fluid in rabbits.
Antimicrob. Agents Chemother., 1977, 11, 4, 594-598.

- 31 - **CHISHOLM G.D.**

The tissue cage model in the distribution of antibacterial agents.
Scand. J. Infect. Dis., 1978, suppl.14, 118-124.

- 32 - **CHISHOLM G.D., SMITH C.B., WATERWORTH P.M., CALNAN J.S.**

Factors influencing the distribution of antibacterial agents in interstitial tissue fluid : molecular size and protein binding.
Infection, 1976, 4, suppl.2, 123-130.

- 33 - **CHISHOLM G.D., WATERWORTH P.M., CALNAN J.S., GARROD L.P.**

Concentration of antibacterial agents in interstitial tissue fluid.
Br. Med. J., 1973, 1, 569-573.

- 34 - **CONCIA E., CRUCIANI M., MONZILLO V., BARZAGHI N.,
BARTUCCI F., SASSELLA D.**

Roxithromycin penetration into skin suction blister fluid following multiple doses.
Cur. Ther. Res., 1989, 46, 4, 654-659.

- 35 - **COOKE J.V., GOLDRING D.**

The concentration of penicillin in various body fluids during penicillin therapy.
J.A.M.A., 1945, 127, 2, 80-87.

- 36 - **CRAIG W.A., VOGELMAN B.**

Changing concepts and new applications of antibiotic pharmacokinetics.
Am. J. Med., 1984, 24, 28

37 - DALHOFF A., EICKENBERG H.U.

Tissue distribution of ciprofloxacin following oral and intravenous administration.
Infection, 1985, 13, 2, 38-41.

38 - DALHOFF A., ULLMANN U.

Correlation between pharmacokinetics pharmacodynamics and efficacy of antibacterial agents in animal model.
Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1990, 9, 7, 479-487.

39 - DAN M., HALKIN H., RUBINSTEIN E.

Interstitial fluid concentrations of aminoglycosides.
J. Antimicrob. Chemother., 1981, 7, 551-558.

40 - DASCHNER F.D., WESTENFELDER M., DALHOFF A.

Penetration of ciprofloxacin into kidney, fat, muscle and skin tissue.
Eur. J. Clin. Microbiol., 1986, 5, 2, 212-213.

41 - DUDLEY M.N., BLASER J., GILBERT D., ZINNER S.H.

Significance of "Extravascular" protein binding for antimicrobial pharmacodynamics in an in vitro capillary model of infection.
Antimicrob. Agents Chemother., 1990, 34, 1, 98-101.

42 - DUDLEY M.N., SHYU W.C., NIGHTINGALE C.H., QUINTILIANI R.

Effect of saturable serum protein binding on the pharmacokinetics of unbound cefonicid in humans.
Antimicrob. Agents Chemother., 1986, 30, 4, 565-569.

43 - ELLIS B.W., STANBRIDGE R.D.L., SIKORSKI J.M., DUDLEY H.A.F.

Penetration into inflammatory exudate and wounds of two cephalosporins for prevention of surgical infections.
J. Antimicrob. Chemother., 1975, 1, 291-296.

44 - FERNANDEZ-LASTRA C., MARINO E.L., DOMINGUEZ-GIL A.

Phosphomycin levels in serum and interstitial tissue fluid in a multiple dosage regimen in rabbits.
Drug. Res., 1987, 37 (II), 8, 927-929.

45 - FLOREY M.E., TURTON E.C., DUTHIE E.S.

Penicillin in wound exudates.
Lancet, 1946, 405-409.

- 46 - FRONGILLO R.F., GALUPPO L., MORETTI A.

Suction blister, skin window and skin chamber techniques to determine extravascular passage of cefotaxime in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1981, 19, 1, 22-28.

- 47 - FRONGILLO R.F., GALUPPO L., MORETTI A.

Comparative study on the interstitial passage of cefuroxim, Cefoxitin, Cefotaxime and Cefoperazone in man by the suction skin blister method. *Boll. Ist. Sieroter.*, 1983, 62, 5, 412-416.

- 48 - GARRISON M.W., VANCE-BRYAN K., LARSON T.A., TOSCANO J.P., ROTSCHAFFER J.C.

Assessment of effects of protein binding on daptomycin and vancomycin killing of staphylococcus aureus by using an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, 34, 10, 1925-1931.

- 49 - GERDING D.N., HALL W.H., SCHIERL E.A., MANION R.E.

Cephalosporin and aminoglycoside concentrations in peritoneal capsular fluid in rabbits. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1976, 10, 6, 902-911.

- 50 - GERDING D.N., PETERSON L.R., HUGHES C.E., BAMBERGER D.M.

Extravascular antimicrobial distribution in man. In "Antibiotics in Laboratory Medicine", LORIAN V. Editor, IIème ed. 1986, chap. 27, 938.

- 51 - GERDING D.N., VAN ETTA L.L., PETERSON L.R.

Role of serum protein binding and multiple antibiotic doses in the extravascular distribution of ceftizoxime and cefotaxime. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1982, 22, 5, 844-847.

- 52 - GILLETT A.P., WISE R.

Penetration of four cephalosporins into tissue fluid in man. *Lancet*, 1978, 962-964.

- 53 - GROSSHANS E., EBERST E.

Vascularisation cutanée. dans *PHYSIOLOGIE CUTANEE*, MEYNADIER éditeur, 1980, 185, 194.

- 54 - GUYTON A.C.

A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Cir. Res.*, 1963, 12, 399-414.

55 - HELLUM K.B., LEHMANN V.

Penetration of benzyl penicillin to human tissue fluid in subcutaneous wicks and skin blisters.
Acta Med. Scand., 1978, suppl.621, 35.

56 - HELLUM K.B., SOLBERG C.O.

Human leucocyte migration : studie with an improved skin chamber technique.
Acta Path. Microbiol. Scand. Sect C, 1977, 85, 413-423.

57 - HOFFSTEDT B., WALDER M.

Penetration of ampicillin, doxycycline and gentamicin into interstitial fluid in rabbits and penicillin V and pivampicillin in humans measured with subcutaneously implanted cotton threads.
Infection, 1981, 9, 1, 7, 11.

58 - HOFFSTEDT B., WALDER M.

Influence of serum protein binding and mode of administration on penetration of five cephalosporins into subcutaneous tissue fluid in humans.
Antimicrob. Agents Chemother., 1981, 20, 6, 783-786.

59 - HOFFSTEDT B., WALDER M., FORSGREN A.

Comparison of skin blisters and implanted cotton threads for the evaluation of antibiotic tissue concentrations.
Eur. J. Clin. Microbiol., 1982, 1, 1, 33-37.

60 - HOLBROOK K.A., WOLFF K.

The structure and development of skin.
In DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICINE, FITZPATRICK editor, 93,131.

61 - HOLM S.E.

Experimental models for studies on transportation of antibiotics to extravasal compartments.
Scand. J. Infect. Dis., 1978, suppl.13, 47, 51.

62 - HOLM S.E., EKEDAHL C., BERGHOLM A.M.

Comparison of antibiotic assays using different experimental models and their possible clinical significance.
Scand. J. Infect. Dis., 1978, suppl.14, 214-220.

63 - JOLY V., CARBON C.

Liaison protéïque des antibiotiques : conséquences sur l'effet antibactérien in vivo et in vitro.
La Lettre de l'Infectiologue, 1991, 6, 12, 388-392.

64 - JOOS R.W., WENDELL H.H.

Determination of binding constants of serum albumin for penicillin.
J. Pharmacol. and Exper. therapeut., 1969, 166, 1, 113-118.

65 - KAPLAN J.M., MAC CRACKEN G.H., SNYDER E.

Influence of methodology upon apparent concentrations of antibiotics in tissue.
Antimicrob. Agents Chemothe., 1973, 3, 2, 143-146.

66 - KIISTALA U., MUSTAKALLIO K.K.

Dermo-epidermal separation with suction. Electron microscopic and histochemical study of initial events of blistering on human skin.
J. Invest. Dermatol., 1967, 48, 5, 466-477.

67 - KIISTALA U.

Suction blister device for separation of viable epidermis from dermis.
J. Invest. Dermatol., 1968, 50, 2, 129-137.

68 - KOZAK A.J., GERDING D.N., PETERSON L.R., HALL W.H.

Gentamicin intravenous infusion rate : effect on interstitial fluid concentration.
Antimicrob. Agents Chemother., 1977, 12, 5, 606-608.

69 - KUNIN C.M.

Effect of serum binding on the distribution of penicillins in the rabbit.
J. Lab. Clin. Med., 1965, 406-415.

70 - KUNIN C.M.

Binding of antibiotics to tissue homogenates.
J. Infect. Dis., 1970, 121, 1, 55-64.

71 - KUNIN C.M., CRAIG W.A., KORNGUTH M., MONSON R.

Influence of binding on the pharmacologic activity of antibiotics.
Am. N. Y. Acad. Sci., 1973, 226, 214-224.

72 - LABER G., SCHÜTZE E., LESKOVA R., KOLB R., GEORGOPOULOS A.

A diffusion chamber technique of measuring concentrations of antibiotics in interstitial fluid.
Infection, 1980, 8, 2, 58-62.

- 73 - LAM Y.W.F., DUROUX M.H., GAMBERTOGLIO J.G., BARRIERE S.L.,
GUGLIELMO B.J.

Effect of protein binding on serum bactericidal activities
of ceftazidime and cefoperazone in healthy volunteers.
Antimicrob. Agents Chemother., 1988, 32, 3, 298-302.

- 74 - LANDAU Z., RUBINSTEIN E., HALKIN H.

Interstitial concentrations of Cefoxitin, Cephazolin and
Cefamandole.
J. Antimicrob. Chemother., 1980, 6, 657-663.

- 75 - LAVOIE G.Y., BERGERON M.G.

Influence of four modes of administration on penetration of
Aztreonam, Cefuroxime and Ampicillin into interstitial
fluid and fibrin clots and on in vivo efficacy against
Haemophilus influenzae.
Antimicrob. Agents Chemother., 1985, 28, 404-412.

- 76 - LICITRA C.M., BROOKS R.G., SIEGER B.E.

Clinical efficacy and levels of ciprofloxacin in tissue in
patients with soft tissue infection.
Antimicrob. Agents Chemother., 1987, 31, 5, 805-807.

- 77 - LOCKLEY M.R., WISE R., DENT J.

The pharmacokinetics and tissue penetration of ofloxacin.
J. Antimicrob. Chemother., 1984, 14, 647-652.

- 78 - LODE H., HOFFKEN G., OLSCHESKI P., SIEVERS B., KIRCH A.,
BORNER K., KOEPPE P.

Pharmacokinetics of ofloxacin after parenteral and oral
administration.
Antimicrob. Agents Chemother., 1987, 31, 9, 138-1342.

- 79 - LUBOWSKI T.J., NIGHTINGALE C., SWEENEY K., QUINTILIANI R.

Penetration of Fleroxacin and ciprofloxacin into skin
blister fluid : a comparative study.
Antimicrob. Agents Chemother., 1992, 36, 3, 651-655.

- 80 - MEISEL C.W., HOPF G.

Ciprofloxacin skin titers in old age.
In Ciprofloxacin, 6th mediterranean congress of chemotherapy
May 1988, TAORMINA - ITALY Editor PERCIVAL BAYER

- 81 - O'GRADY F.

Animal models in assessment of antimicrobial agents.
J. Antimicrob. Chemother., 1976, 2, 1-8.

- 82 - O'NEILL P., NYE K., DOUCE G., ANDREWS J., WISE R.
Pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of cefpodoxime proxetie in volunteers.
Antimicrob. Agents Chemother., 1990, 34, 2, 232-234.
- 83 - PERITI P., MAZZEI T., CONSTANTINI A., RIZZO M., GASPARRI F., SCARSELLI G., ALAIMO E., FINISTORCHI O., NICOLETTI P.
Comparative pharmacokinetic evaluation of ceftriaxone and cefotaxime in coincidence for short-term antimicrobial prophylaxis in surgery.
Chemotherapia, 1984, 3, 5, 305-309.
- 84 - PETERSON L.R., MOODY J.A., FASCHING C.E., GERDING D.N.
Influence of protein binding on therapeutic efficacy of cefoperazone.
Antimicrob. Agents Chemother., 1989, 33, 4, 566-568.
- 85 - PETERSON L.R., SCHIERL E.A., WENDELL H.H.
Effect of protein concentration and binding on antibiotic assays.
Antimicrob. Agents Chemother., 1975, 7, 540-542.
- 86 - PETERSON L.R., VAN ETTA L.L., FASCHING C.E., GERDING D.N.
Effect of protein binding on simulated intravascular and extravascular kinetics of cefotaxime in an in vitro model.
Antimicrob. Agents Chemother., 1984, 25, 1, 58-61.
- 87 - PETERSON L.R., VAN ETTA L.L., GERDING D.N.
Interstitial concentration of antibiotics.
J. Antimicrob. Chemother., 1981, 8, 425.
- 88 - RAAHAVE D.
Penicillin concentrations in abdominal operation wounds after intravenous administration.
Scand. J. Gastroenterol., 1975, 10, 551-555.
- 89 - RAEBURN J.A.
A method for studying antibiotic concentrations in inflammatory exudate.
J. Clin. Path., 1971, 24, 633-635.
- 90 - RAEBURN J.A.
Antibiotic concentrations in inflammatory and interstitial fluids.
Infection, 1976, 4, suppl.2, 149-151.

91 - RAEBURN J.A.

A review of experimental models for studying the tissue penetration of antibiotics in man.
Scand. J. Infect. Dis., 1978, suppl.14, 225-227.

92 - RAUWS A.G., VAN KLINGEREN B.

Estimation of antibiotic levels in interstitial fluid from whole tissue levels.
Scand. J. Infect. Dis., 1978, suppl.14, 186-188.

93 - REBUCK J.W., CROWLEY J.H.

A method of studying leukocytic functions in vivo.
Am. N. Y. Acad. Sci., 1955, 59, 757-805.

94 - ROLINSON G.N.

The significance of protein binding of antibiotics in antibacterial chemotherapy.
J. Antimicrob. Chemother., 1980, 6, 311-317.

95 - ROLINSON G.N., SUTHERLAND R.

The binding of antibiotics to serum proteins.
Br. J. Pharmacol., 1965, 25, 638-650.

96 - ROSIN E., EBERT S., UPHOFF T., EVANS M., SCHULTZ-DARKEN N.J.

Penetration of antibiotics into surgical wound in a canine model.
Antimicrob. Agents Chemother., 1989, 33, 5, 700-704.

97 - RYAN D.M.

Implanted tissue-cages : a critical evaluation of their relevance in measuring tissue concentrations of antibiotics.
Scand. J. Infect. Dis., 1978, suppl.13, 58-62.

98 - RYAN D.M.

Implanted cotton threads ; a novel method for measuring concentrations of antibiotics in tissue fluid.
J. Antimicrob. Chemother., 1979, 5, 735-737.

99 - RYAN D.M.

Influence of surface area/volume ratio on the kinetics of antibiotics in different tissues and tissue fluids.
Scand. J. Infect. Dis., 1985, suppl.44, 24-33.

- 100 - SCHAFFER-KORTING M., KORTING H.C., HIEMSTRA S., MUTSCHLER E.

Does cantharides blister fluid provide access to the peripheral compartment ?
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1982, 23, 327-330.

- 101 - SCHAFFER-KORTING M., KORTING H.C., MAAB L., KESEL N., GRIGOLEIT H.G., MUSTSCHLER E.

Cefodizime penetration into skin suction blister fluid following a single intravenous dose.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1986, 30, 295-298.

- 102 - SCHAFFER-KORTING M., KORTING H.C., MUTSCHLER E.

Human plasma and skin blister fluid levels of griseofulvin following a single oral dose.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1985, 29, 109-113.

- 103 - SCHREINER A., HELLMUM K.B., DIGRANES A., BERGMAN I.

Transfer of penicillin G and ampicillin into human skin blisters induced by suction.
Scand. J. Infect. Dis., 1978, suppl.14, 233-237.

- 104 - SCHREINER A., BERGAN T., HELLMUM K.B., DIGRANES A.

Pharmacokinetics of ampicillin in serum and in dermal suction blisters after oral administration of bacampicillin.
Rev. Infect. Dis., 1981, 3, 1, 125-131.

- 105 - SHYU W.C., QUINTILIANI R., NIGHTINGALE C.H.

An improved method to determine interstitial fluid pharmacokinetics.
J. Infect. Dis., 1985, 152, 6, 1328-1331.

- 106 - SHYU W.C., QUINTILIANI R., NIGHTINGALE H., DUDLEY M.N.

Effect of protein binding on drug penetration into blister fluid.
Antimicrob. Agents Chemother., 1988, 32, 1, 128-130.

- 107 - SIMON C., MALERCZYK V., KLAUS M.,

Absorption of bacampicillin and ampicillin and penetration into body fluids (skin blister fluid, saliva, tears) in healthy volunteers.
Scand. J. Infect. Dis., 1978, suppl.14, 228-232.

- 108 - SOUTHAM C.M., LEVIN A.G.

A quantitative REBUCK technic.
Blood, 1966, 27, 734-738.

- 109 - SUGIYAMA H., AOYAMA H., KOH B., KOMIYA I.

Transfer of injected fosfomycin into human skin exsudates (blister).
Chemotherapy, 1987, 35, 635-640.

- 110 - SUGIYAMA H., HATANO T., TAKAYANAGI K., AOYAMA H.

Transfer of cefoperazone into human skin fluid.
Clin. Ther., 1985, 7, 5, 606-610.

- 111 - SWANSON D., MAXWELL R.A., JOHNSON J.T., WAGNER R.L., YU V.L.

Cefonicid versus clindamycin prophylaxis for head and neck surgery in a randomized, double-blind trial, with pharmacokinetic implications.
Antibacterial Agents Chemother., 1991, 35, 7, 1360-1364.

- 112 - TAN J.S., BANNISTER T., PHAIR J.P.

Levels of amoxicillin and ampicillin in human serum and interstitial fluid.
J. Infect. Dis., 1974, 129, suppl., 146-148.

- 113 - TAN J.S., SALSTROM S.J.

Levels of carbenicillin, ticarcillin cephalothin, cefazolin, cefamandole, gentamicin, tobramycin, and amikacin in human serum and interstitial fluid.
Antimicrob. Agents Chemother., 1977, 11, 4, 698-700.

- 114 - TAN J.S., SALSTROM S.J.

Bacampicillin, Ampicillin, Cephalothin, and Cephapirin levels in human blood and interstitial fluid.
Antimicrob. Agents Chemother., 1979, 15, 4, 510-512.

- 115 - TAN J.S., SALSTROM S.J., FILE T.M.

Levels of amdinocillin in human plasma and interstitial fluid following intravenous administration.
Am. J. Med., 1983, 75, suppl., 65-67.

- 116 - TAN J.S., SALSTROM S.J., FILE T.M.

Diffusibility of the newer cephalosporins into human interstitial fluids.
Am. J. Med., 1984, 77, 4C, 33-36.

- 117 - TAN J.S., SALSTROM S.J., SIGNS S.A., HOFFMAN H.E.,
FILE T.M.

Pharmacokinetics of intravenous cefmetazole with emphasis on comparison between predicted theoretical levels in tissue and actual skin window fluid levels.
Antimicrob. Agents Chemother., 1989, 33, 6, 924-927.

- 118 - TAN J.S., TROTT A., PHAIR J.P., WATANAKUNAKORN C.

A method for measurement of antibiotics in human interstitial fluid.
J. Infect. Dis., 1972, 126, 5, 492-497.

- 119 - TAWARA S., MATSUMOTO S., KAMIMURA T., GOTO S.

Effect of protein binding in serum on therapeutic efficacy of cephem antibiotics.
Antimicrob. Agents Chemother., 1992, 36, 1, 17-24.

- 120 - TIGHT R.R., PRIOR R.B., PERKINS R.L., ROTILIE C.A.

Fluid and penicillin G dynamics in polyethylene chambers implanted subcutaneously in rabbits.
Antimicrob. Agents Chemother., 1975, 8, 4, 495-497.

- 121 - TUOMINEN R.K., MANNISTO P.T., SOLKINEN A., VUORELA A.,
POHTO P., HAATAJA H.

Antibiotic concentration in suction blister fluid and saliva after repeated dosage of erythromycin acistrate and erythromycin base.
J. Antimicrob. Chemother., 1988, 21, suppl.D, 57-65.

- 122 - UNGAR J.

Penicillin in tissue exudates after infection.
Lancet, 1950, 56-59.

- 123 - VAN ETTA L.L., PETERSON L.R., FASCHING C.E., GERDING D.N.

Effect of the ratio of surface area to volume on the penetration of antibiotics into extravascular spaces in an in vitro model.
J. Infect. Dis., 1982, 146, 3, 423-428.

- 124 - VERHO M., MALERCZYK V., DAGROSA E., KORN A.

Dose linearity and other pharmacokinetics of ofloxacin : a new broad-spectrum antimicrobial agent.
Pharmatherapeutica, 1985, 4, 6, 376-382.

- 125 - VERMEER B.J., REMAN F.C., VAN GENT C.M.

The determination of lipids and proteins in suction blister fluid.

J. Invest. Dermatol., 1979, 73, 4, 303-305.

- 126 - VINCENTE M.V., OLAY T., QUECEDO M.R.C., RODRIGUEZ A.

Diffusion of beta-lactam antibiotics and fosfomycin to interstitial tissue fluid in rabbits.

Chemotherapy, 1979, 25, 329-335.

- 127 - WALSTAD R.A., HELLUM K.B., BLIKA S., DALE L.G., FREDRIKSEN T., MYHRE K.I., SPENCER G.R.

Pharmacokinetics and tissue penetration of ceftazidime : studies on lymph, aqueous humour, skin blister, cerebrospinal and pleural fluid.

J. Antimicrob. Chemother., 1983, 12, suppl.A, 275-282.

- 128 - WARLICH R., KORTING C., SCHAFER-KORTING M., MUTSCHLER E.

Multiple-dose pharmacokinetics of ofloxacin in serum, saliva, and skin blister fluid of healthy volunteers.

Antimicrob. Agents Chemother., 1990, 34, 1, 78-81.

- 129 - WATERMAN N.G., KASTAN L.B.

Interstitial fluid and serum antibiotic concentrations. Arch. Surg., 1972, 105, 192-196.

- 130 - WATERMAN N.G., RAFF M.J., SCHARFENBERGER L., BARNWELL P.A.

Protein binding and concentrations of cephaloridine and cefazolin in serum and interstitial fluid of dogs.

J. Infect.Dis., 1976, 133, 6, 642-647.

- 131 - WEINSTEIN L., DAIKOS G.K., PERRIN T.S.

Studies on the relationship of tissue fluid and blood levels of penicillin.

J. Lab. Clin. Med., 1951, 38, 712-718.

- 132 - WISE R.

Protein binding of beta-lactams : the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration I.

J. Antimicrob. Chemother., 1983, 12, 1-18.

133 - WISE R.

Protein binding of beta-lactams : the effects on activity and pharmacology particularly tissue penetration II.
J. Antimicrob. Chemother., 1983, 12, 105-118.

134 - WISE R.

The clinical relevance of protein binding and tissue concentrations in antimicrobial therapy.
Clin. Pharmacokinet., 1986, 11, 470-482.

135 - WISE R., BAKER S., LIVINGSTON R.

Comparison of cefotaxime and moxalactam pharmacokinetics and tissue levels.
Antimicrob. Agents Chemother., 1980, 18, 3, 369-371.

136 - WISE R., CADGE B., GILLETT A.P., BHAMJEE A.

The pharmacology of cefoxitin and the comparison of two human tissue models.
J. Infect., 1979, 1, suppl.1, 49-56.

137 - WISE R., DONOVAN I.A., LOCKLEY M.R., DRUMM J., ANDREWS J.M.

The pharmacokinetics and tissue penetration of Imipenem.
J. Antimicrob. Chemother., 1986, 18, suppl.E, 93-101.

138 - WISE R., DONOVAN I.A., MAC NULTY C.A.M., WALDRON R., ANDREWS J.M.

Teicoplanin, its pharmacokinetics, blister and peritoneal fluid penetration.
J. Hosp. Infect., 1986, 7, suppl.A, 47-55.

139 - WISE R., GILLETT A.P., CADGE B., DURHAM S.R., BAKER S.

The influence of protein binding upon tissue fluid levels of six beta-lactam antibiotics.
J. Infect. Dis., 1980, 142, 1, 77-82.

140 - WISE R., KIRKPATRICK B., ASHBY J., ANDREWS J.M.

Pharmacokinetics and tissue penetration of Roxithromycin after multiple dosing.
Antimicrob. Agents Chemother., 1987, 31, 7, 1051-1053.

- 141 - WISE R., KIRKPATRICK B., ASHBY J., GRIGGS D.J.
Pharmacokinetics and tissue penetration of RO 23-6240, a new trifluoroquinolone.
Antimicrob. Agents Chemother., 1987, 31, 2, 161-163.
- 142 - WISE R., LISTER D., MAC NULTY A.M., GRIGGS D., ANDREWS J.M.
The comparative pharmacokinetics of five quinolones.
J. Antimicrob. Chemother., 1986, 18, suppl.D, 71-81.
- 143 - WISE R., LOCKLEY M.R.
The pharmacokinetics of ofloxacin and a review of its tissue penetration.
J. Antimicrob. Chemother., 1988, 22, suppl.C, 59-64.
- 144 - WISE R., LOGAN M., COOPER M., ANDREWS J.M.
Pharmacokinetics and tissue penetration of Tazobactam administered alone and with piperacillin.
Antimicrob. Agents Chemother., 1991, 35, 6, 1081-1084.
- 145 - WISE R., LOGAN M., COOPER M., ASHBY J.P., ANDREWS J.M.
Meropenem pharmacokinetics and penetration into an inflammatory exudate.
Antimicrob. Agents Chemother., 1990, 34, 8, 1515-1517.
- 146 - ZAK O., O'REILLY T.
Animal models in the evaluation of antimicrobial agents.
Antimicrob. Agents Chemother., 1991, 35, 8, 1527-1531.

TABLE DES MATIERES.

I	- INTRODUCTION	p. 13
II	- STRUCTURE ET COMPOSITION DU REVETEMENT CUTANE	p. 15
	A - Architecture cutanée	p. 15
	1 - L'épiderme	p. 15
	2 - Le derme	p. 15
	3 - L'hypoderme	p. 15
	4 - La vascularisation cutanée	p. 16
	B - Composition biochimique de la peau	p. 18
III	- RAPPEL DE PHARMACOCINETIQUE	p. 18
	A - Notions générales de pharmacocinétique	p. 18
	1 - Modèle ouvert à un compartiment	p. 18
	2 - Modèle ouvert multicompartimental	p. 19
	B - Rappel sur la diffusion extravasculaire des antibiotiques	p. 21
	C - Influence de la liaison entre antibiotique et protéine sur la pharmacocinétique	p. 23
	1 - Nature de la liaison entre antibiotique et protéine	p. 23
	2 - Méthode de détermination du taux de liaison d'un antibiotique aux protéines	p. 24
	3 - Paramètre influençant la liaison entre antibiotique et protéine	p. 24
	a - La concentration en protéine du milieu étudié	p. 24
	b - La nature de la protéine	p. 24

- c - Concentration de l'antibiotique
dans l'échantillon p. 26
- d - Influence de la température et
du pH p. 26
- e - Influence d'inhibiteurs
compétitifs de la fixation des
antibiotiques sur les protéines p. 28
- f - Nature de l'antibiotique p. 28
- 4 - Influence de la liaison entre
antibiotique et protéine sur la
diffusion p. 28
 - a - Diffusion du compartiment central
vers le compartiment périphérique p. 28
 - b - Diffusion du compartiment
périphérique vers le compartiment
central p. 30
 - c - Caractères généraux de la
diffusion des antibiotiques p. 30
- 5 - Influence de la liaison entre protéine
et antibiotique sur l'activité anti-
bactérienne de la molécule p. 31
- 6 - Influence de la liaison protéique sur
l'élimination des antibiotiques p. 33
 - a - Influence de la liaison protéique
sur l'élimination rénale des
antibiotiques p. 33

b - Influence de la liaison entre antibiotiques et protéines sériques sur l'excrétion biliaire des antibiotiques	p. 34
c - Influence de la liaison entre antibiotiques et protéines tissulaires sur l'élimination de l'antibiotique du compartiment périphérique	p. 34
IV - REVUE DES DIFFERENTS MODELES EXPERIMENTAUX PERMETTANT L'ETUDE DE LA DIFFUSION INTERSTITIELLE CUTANEE DES ANTIBIOTIQUES	p. 35
A - Exsudats cutanés et sous-cutanés	p. 35
1 - Matériel et méthode	p. 36
1-a - Obtention d'un fluide interstitiel de type exsudat	p. 36
1-b - Nature du fluide interstitiel recueilli selon les méthodes des exsudats	p. 36
1-c - Méthode de dosage des antibiotiques	p. 37
2 - Résultats	p. 37
2-a - Rôle du ratio surface sur volume (SA/V) de diffusion du modèle	p. 37
2-b - Rôle de la liaison antibiotique et protéine sérique	p. 37
2-c - Autres facteurs de diffusion	p. 38
2-d - Rôle des modalités d'administra- tion de l'antibiotique	p. 38

3 - Conclusion	p. 39
B - Caillots de fibrine	p. 40
1 - Matériel et méthode	p. 40
1-a - Réalisation des caillots de fibrine	p. 40
1-b - Méthode de dosage des caillots	p. 41
1-b-1 - Dissolution	p. 41
1-b-2 - Dosage	p. 41
2 - Résultats	p. 42
2-a - In vitro	p. 42
2-b - In vivo caillots stériles	p. 43
2-b-1 - Aspect de la courbe	p. 43
2-b-2 - Rôle de la liaison protéique sérique	p. 44
2-b-3 - Rôle de la fraction libre sérique	p. 44
2-c - In vivo caillots infectés	p. 44
2-c-1 - Pré-requis	p. 46
2-c-2 - Rôle des modalités d'administration	p. 46
2-c-3 - Corrélation entre paramètre de diffusion et activité anti- bactérienne	p. 46
3 - Conclusion	p. 47
C - Cages tissulaires	p. 48
1 - Matériel et méthode	p. 48
1-a - Les différents types de cages	p. 48
1-b - Introduction des cages dans l'organisme	p. 49

1-c - Prélèvement	p. 50
1-d - Nature et composition du fluide interstitiel contenu dans les cages	p. 51
1-e - Dosage des antibiotiques	p. 51
2 - Résultats	p. 53
2-a - Le liquide de la cage élément du fluide interstitiel	p. 53
2-b - Rôle du ratio surface sur volume de diffusion	p. 53
2-c - Rôle de la liaison aux protéines sériques	p. 54
2-d - Rôle du pic sérique	p. 57
2-e - Rôle de la demi-vie sérique	p. 57
2-f - Rôle des modalités d'administration	p. 58
2-g - Autres facteurs de diffusion	p. 58
3 - Conclusion	p. 58
D - Fenêtres cutanées	p. 60
1 - Matériel et méthode de recueil du fluide interstitiel	p. 60
1-a - Création de la fenêtre cutanée	p. 60
1-b - Recueil du fluide interstitiel	p. 60
1-c - Nature du fluide recueilli	p. 61
1-d - Méthode de dosage	p. 61
2 - Résultats	p. 62
2-a - Importance du ratio surface sur volume de diffusion	p. 62
2-b - Rôle de la liaison protéique	p. 63

3 - Conclusion	p. 63
E - Chambre cutanée	p. 64
1 - Matériel et méthode	p. 64
1-a - Réalisation du modèle	p. 64
1-b - Modalité de prélèvement	p. 64
1-c - Nature du fluide de la chambre	p. 65
1-d - Méthode de dosage	p. 65
2 - Résultats	p. 65
2-a - Rôle du ratio surface sur volume de diffusion	p. 65
2-b - Rôle de la liaison protéique sérique	p. 66
2-c - Rôle de la demi-vie sérique	p. 66
2-d - Rôle du pic sérique	p. 66
2-e - Rôle de la fraction libre sérique	p. 67
3 - Conclusion	p. 67
F - Bulles de suction	p. 68
1 - Matériel et méthode	p. 68
1-a - Création de bulle simple	p. 68
1-b - Création de bulle inflammatoire	p. 70
1-c - Modalité de prélèvement	p. 70
1-d - Dosage	p. 70
2 - Résultats	p. 71
2-a - Rôle du ratio surface sur volume de diffusion	p. 71
2-b - Rôle de la liaison protéique intravasculaire	p. 73

2-b-1 - Facteur limitant la diffusion	p. 73
2-b-2 - Facteur limitant l'élimination rénale	p. 73
2-c - Rôle de la liaison protéique extravasculaire	p. 75
2-d - Rôle de l'inflammation	p. 75
2-e - Rôle du poids moléculaire	p. 75
2-f - Rôle de la dose administrée	p. 75
2-f-1 - A dose unique, mais quantité différente	p. 75
2-f-2 - A dose multiple	p. 76
2-g - Autres facteurs de diffusion	p. 76
2-g-1 - La demi-vie sérique	p. 76
2-g-2 - Le volume de distribution	p. 76
3 - Conclusion	p. 76
G - Bulles de cantharidine	p. 78
1 - Matériel et méthode	p. 78
1-a - Réalisation des bulles de cantharidine	p. 78
1-b - Modalité de prélèvement des bulles	p. 78
1-c - Nature du fluide obtenu dans les bulles de cantharidine	p. 78
1-d - Dosage	p. 79
2 - Résultats	p. 79
2-a - Rôle du ratio surface sur volume	p. 79
2-b - Rôle de la liaison protéique	p. 80

2-b-1 - Effet limitant sur la diffusion	p. 80
2-b-2 - Effet sur l'excrétion rénale des bêta-lactamines	p. 83
2-b-3 - Variation de la liaison aux protéines	p. 88
2-c - Rôle de la dose administrée	p. 88
2-d - Rôle du volume de distribution	p. 88
2-e - Rôle de l'inflammation	p. 88
3 - Conclusion	p. 89
H - Fil de coton sous-cutané	p. 90
1 - Matériel et méthode	p. 90
1-a - Nature du récepteur sous-cutané	p. 90
1-b - Prélèvement du fluide interstitiel	p. 90
1-c - Composition du fluide recueilli	p. 91
1-d - Méthode de dosage des antibiotiques	p. 91
2 - Résultats	p. 92
2-a - Rôle du rapport surface sur volume de diffusion	p. 92
2-b - Rôle de la liaison aux protéines sériques	p. 92
2-c - Rôle de la liaison aux protéines interstitielles	p. 93
2-d - Rôle de l'inflammation	p. 93
2-e - Rôle des modalités d'administration	p. 93

3 - Conclusion	p. 95
I - Modèle des tissus entiers	p. 96
1 - Matériel et méthode	p. 96
1-a - Substrat anatomique recueilli	p. 96
1-b - Méthode d'extraction de l'antibiotique du tissu cutané	p. 96
1-c - Méthodes de dosage des anti- biotiques contenus dans les pièces anatomiques prélevées	p. 97
2 - Résultats	p. 98
2-a - Rôle du ratio surface sur volume de diffusion des échantillons recueillis	p. 98
2-b - Rôle de la liaison antibiotique aux protéines sériques	p. 98
2-c - Rôle du volume de diffusion et du gradient de concentration	p. 98
2-d - Source de variabilité des résultats obtenus selon la méthode de dosage des tissus totaux	p. 99
2-d-1 - Voie d'administration de l'antibiotique	p. 99
2-d-2 - Variation des échantillons prélevés	p. 99
2-d-3 - Variation due aux méthodes d'extraction et de dosage des antibiotiques	p. 100

3 - Conclusion	p. 101
V - DOSAGE DE DIVERS ANTIBIOTIQUES DANS LA PEAU TOTALE D'ANIMAUX DE LABORATOIRE (RONGEURS).	p. 102
A - Etude portant sur la peau de lapin	p. 102
B - Etude portant sur la peau de souris	p. 103
1 - Matériel et méthode	p. 103
1-a - Support de l'étude	p. 103
1-b - Antibiotique	p. 103
1-c - Echantillons prélevés	p. 103
1-d - Méthode de dosage de l'antibiotique dans les échantillons prélevés	p. 104
2 - Résultats	p. 105
3 - Conclusion	p. 107
VI - CONCLUSION.	p. 109
BIBLIOGRAPHIE	p. 125

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 14

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

NEGRIER (Philippe) - Etude de la diffusion cutanée des antibiotiques à partir des modèles expérimentaux - 153 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. Limoges - 1992).

RESUME :

Comme les concentrations sériques ne correspondent pas aux concentrations tissulaires, il est nécessaire d'évaluer ces dernières pour définir les schémas thérapeutiques applicables aux infections cutanées bactériennes. L'étude de la diffusion extravasculaire des antibiotiques repose sur de nombreux modèles : exsudats, caillots de fibrine, cage tissulaire, fenêtre cutanée, chambre cutanée, bulle de cantharidine, bulle de succion et tissu entier. Tous ces modèles possèdent d'indéniables qualités, mais sont grevés de nombreux biais.

Nous avons essayé de mettre au point un modèle animal d'étude de la diffusion des antibiotiques dans la peau totale et nous l'avons situé par rapport aux autres méthodes. Il ressort qu'il n'existe pas de modèle parfait et qu'il est urgent d'harmoniser l'expression des résultats obtenus selon ces différents modèles si l'on veut pouvoir les comparer les uns aux autres et définir les paramètres qui contrôlent la diffusion des antibiotiques dans la peau.

MOTS CLES :

- Antibiotiques
- Modèles expérimentaux
- Peau
- Pharmacocinétique.

JURY : Président : Monsieur le Professeur BONNETBLANC
Juges : Madame le Professeur BORDESSOULE
Monsieur le Professeur DENIS
Monsieur le Professeur TREVES