

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب  
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**SUIVI THERAPEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE ET  
EVALUATION DE LA NEPHROTOXICITE DE LA GENTAMICINE ET  
DE LA VANCOMYCINE AU NIVEAU DE CHU DE TLEMÇEN**

Présenté par :

SENNIA Aicha  
ZAID Hadjer

*Soutenu le 03/07/2018*

Le Jury :

Dr. CHERIF BENMOUSSA Mahfoud	Maitre-assistant en Néphrologie	Président
Dr. BEKHCHI Wafaa	Maitre-assistante en Néphrologie	Examinatrice
Dr. MILOUD-ABID Dalal	Maitre-assistante en Toxicologie	Examinatrice
Dr. BORSALI Nabil	Maitre Assistante en Pharmacologie	Examineur
Dr. GRARI Riad	Maitre-assistante en Néphrologie	Encadreur

**Louange à ALLAH, Le Tout Puissant, qui nous a  
aidés à accomplir cet humble travail et à le mener à  
bon terme.**

# DEDICACES

---

**A mes chers parents,**

Je vous remercie pour la confiance inaltérable que vous m'avez accordée.

Merci d'être toujours prêt à me donner sans compter et sans limite.

Merci de m'avoir soutenue, d'avoir cru en moi, de m'avoir donné les moyens de parvenir jusqu'ici.

J'espère que j'ai pu vous rendre fiers de moi.

**A mes chères sœurs** Leila, Soumia, Amina, Asma et **à mes chers frères** Omar et Houcine pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral. Merci de m'avoir rendu la vie plus belle, je vous aime pour toujours.

**A mes anges:** Aroua, Assia, Chahed, Meriem et Sid ahmed et tout qui viendront plus tard. Je vous souhaite toute la réussite et le bonheur du monde.

**A toute ma famille** pour leur soutien tout au long de mon parcours.

**A mes chères sœurs**, citées ici par ordre alphabétique et non par ordre d'amour : Fatima, Hala, Ibtissem, Ibtissem, Nadjat, Souad et Wahiba. Merci pour les adorables moments qui nous ont réunis, merci pour tous, je vous aime pour toujours.

**A** Mehdjouba, Cherifa et Houda, merci pour votre soutien, que dieu vous protège et vous accorde de la joie et de la réussite.

**A ma deuxième famille** Benchiha, **A mon binôme** Khadidja : Merci de m'avoir accueilli, merci de me rendre les moments les plus difficiles plus agréables.

**A** Chourouk, Hanane, Imane et Nouara : merci pour votre encouragement, votre aide tout au long de notre cursus; merci pour les agréables instants qu'on a partagé ensemble.

**À tous les patients**, que nous avons partagé avec eux leurs moments difficiles et surtout **à Amine:** que dieu vous guérisse ; et à la mémoire de ceux décédés.

Ainsi qu'**à toute la promotion** de pharmacie 2012 et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Hadjer

# ***Dédicaces***

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut. Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance... Aussi, c'est tout simplement que Je dédie ce mémoire :*

## ***À ma très chère mère***

*Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction sont toujours mon secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.*

## ***À mes deux tantes Farida et Aicha***

*Vous êtes les meilleures. Vous étiez et vous serez toujours un exemple pour moi par vos qualités humaines, vos persévérances et perfectionnismes. En témoignage de brut d'années de sollicitudes, d'encouragement et de prières. Pourriez-vous trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous de vos efforts.*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.*

## ***A mon oncle préféré Nour Eddine***

*Je te suis très reconnaissante, et je ne pourrais jamais te remercier pour ton amabilité, ta générosité et ton aide.*

*Merci pour vos prières pour moi et pour votre encouragement.*

*À la mémoire de **mes deux grands parents** qui sont toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite.*

*À mes deux frères adorés **Yacine** et **Boucif** qui j'aime très fort qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.*

*À **Touta** et **Ismahane**, vous êtes mes sœurs et vous comptez énormément pour moi*

*Merci pour votre disponibilité à tout moment ; pour votre fidélité ; pour tous les moments qu'on a partagé ensemble de bonheur, de rigolade....je vous aime et je vous souhaite tout le bonheur du monde par ce que vous le méritez.*

À **Zahira**, à ma sœur merci pour ton encouragement, ton aide tout au long de notre cursus ;  
merci pour tous nos agréables instants ensemble.

A **Narimane, Lamisse et Asmaa** j'apprécie beaucoup votre soutien et votre aide ; contente de  
vous connaître; je vous aime et je vous souhaite que du bien.

À **Naziha, Zouleykha** merci pour votre disponibilité et vos conseils avertis et pour attention.  
Vous me manquez déjà.

À **Nouara, Hanane, Chourouk, Iméne, Ibtissem** en souvenir de notre sincère et profonde  
amitié et des moments agréables qu'on a passé ensemble.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection  
la plus sincère.

À mes cousines **Kheira, Samia, Leila, Amina, Yasmine, Iméne** merci pour être toujours  
présentes pour moi. Je vous remercie pour le soutien et l'amour que vous me portez.

À **mes oncles, mes tantes** et tous les membres de ma famille petits et grands.

À mes deux cousins adorés **Samir et Sofiane**.

À **kheira et Ritadj** mes petites belles cousines

Pour mon binôme, à ma chère **Hadjer** et toute la famille **ZAID**.  
Je souhaite que l'amitié que nous a réuni persiste pour toujours  
Je te remercie pour ton

Soutien, ta fidélité, et je te souhaite tout le bonheur du monde.  
Toute mon affection pour ton admirable famille, que je remercie beaucoup.

À mes chères **Amina, Amina, Fatoum, Mouna, Ryma**

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes  
pensées. . Je pense à tout ce qu'on partage depuis des années. Vous m'avez encouragée tout  
au long de ces années d'études, merci !

En témoignage de l'amitié qui nous uni je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie  
pleine de santé et de bonheur.

À **zeineb, Mabrouka, Nabahet, Amina, Fatima, Aziza, Sara, iméne**

Ainsi qu'à toute la promotion de pharmacie 2012 et à tous ceux qui ont contribué de près ou  
de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

**Aicha**

# REMERCIEMENT

---

## **Remerciements**

*Au nom d'ALLAH, le plus grand merci lui revient de nous avoir guidés vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'études.*

*Merci de nous avoir octroyé un si bonne sagesse, une volonté titanesque, et qui nous a aidées dans un parcours acharné envers le savoir scientifique.*

*Merci ALLAH de nous avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever nos mains vers le ciel et de demander ton aide.*

*Mercie ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la force et la capacité d'effectuer ce travail.*

*Nous voulons exprimer par ces quelques lignes de remerciements notre gratitude envers tous ceux en qui par leurs présences, leurs soutiens, leurs disponibilités et leurs conseils, nous avons eu courage d'accomplir ce travail.*

*A notre encadreur, **Dr GRARI** Maitre-assistant en Néphrologie,*

*Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail et vous nous avez permis, grâce à vos compétences, de le mener à terme. En souvenir d'une agréable collaboration, veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements et reconnaissance, Nous espérons vous satisfaire.*

*A notre président de jury, **Dr CHERIF BEN MOUSSA** Maitre-assistant en Néphrologie,*

*Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, nous vous en remercions et vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.*

*Aux membres de notre jury,*

**Dr BORSALI, Dr MILOUD ABID et Dr BEKHCHI**

*Vous avez accepté de siéger parmi nos juges Soyez assurés de notre respectueuse considération.*

**A Dr MANAA Rachid**

**A Dr GEUNDOUZ Souhila**

**Et à Dr BEN ABED**

*Pour votre disponibilité, votre accueil toujours aussi chaleureux, pour le temps que vous nous avez consacré pour votre aide précieuse.*



*A Monsieur le professeur **BEN MANSOUR.M** chef de service de Néphrologie qui nous a autorisés de travailler au niveau de son service.*

*A l'ensemble du personnel médical et paramédical de CHU Tlemcen*

*Merci pour votre aide.*

**« La théorie, c'est quand on sait tout et que rien ne fonctionne. La pratique, c'est quand tout fonctionne et que personne ne sait pourquoi. Ici, nous avons réuni théorie et pratique: Rien ne fonctionne... et personne ne sait pourquoi ! »**

**Albert EINSTEIN**

## LISTES DES FIGURES :

Figure 1 : Structure chimique de la gentamicine.....	5
Figure 2: différents paramètres pharmacocinétiques d'un antibiotique. ....	8
Figure 3 : schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine. ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 4: structure de la vancomycine.....	16
Figure 5: aire sous la courbe (ASC) au-dessus de la CMI décrite par la courbe de la concentration en fonction du temps.....	19
Figure 6 : appareil Viva.E® Siemens. ....	32
Figure 7 : principe de la méthode EMIT. ....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Figure 8 : principe d'analyse par méthode EMIT. ....	32
Figure 9 : Courbe d'étalonnage de la gentamicine dans l'unité de toxicologie. ....	33
Figure 10: Courbe d'étalonnage de la vancomycine dans l'unité de toxicologie. ....	34
Figure 11 : Répartition des taux résiduels de la Gentamicine. ....	37
Figure 12 : Répartition des pics sériques de la Gentamicine. ....	38
Figure 13 : Corrélation entre les doses de la gentamicine et les taux résiduels. ....	38
Figure 14 : Corrélation entre les doses de la gentamicine et les pics plasmatiques. ...	39
Figure 15 : corrélation des taux de créatinine II (après TRT) avec les TR.....	42
Figure 16 : corrélation des taux de créatinine II (après TRT) avec les PS. ....	43
Figure 17 : Répartition selon le critère de choix de la gentamicine. ....	43
Figure 18 : Répartition selon la dose recommandée de gentamicine. ....	44
Figure 19 : Répartition du rythme de l'administration de la gentamicine. ....	44
Figure 20 : Répartition selon la conduite à tenir en cas d'inefficacité thérapeutique. ....	44
Figure 21 : Répartition selon la conduite à tenir en cas d'effets secondaires. ....	45
Figure 22 : Nombre de résidents ayant une idée sur le labo ou s'effectue le dosage de la gentamicine. ....	45
Figure 23 : services demandeurs du STP de la gentamicine.....	49
Figure 24: Répartition des taux résiduels de la vancomycine.....	50
Figure 25 : Répartition des taux sériques de la vancomycine.....	51
Figure 26 : Répartition des concentrations circulantes (seringue électrique) de la vancomycine. ....	51
Figure 27 : corrélation des taux de créatinine II (après TRT) avec les concentrations plasmatiques circulantes (seringue électrique).....	56
Figure 28 : corrélation des taux de créatinine II (après TRT) avec les PS. ....	56
Figure 29 : corrélation des taux de créatinine II (après TRT) avec les TR.....	57
Figure 30 : Répartition selon le critère de choix de la vancomycine. ....	58
Figure 31 : Répartition selon la dose recommandée de la vancomycine.....	59
Figure 32 : Répartition du rythme de l'administration de la vancomycine. ....	59
Figure 33 : Répartition selon la conduite à tenir en cas d'inefficacité thérapeutique. ....	60
Figure 34 : Répartition selon la demande du STP.....	60
Figure 35 : Répartition selon la conduite à tenir en cas d'effets secondaires. ....	61
Figure 36 : Nombre de résidents ayant une idée sur le labo ou s'effectue le dosage de la vancomycine. ....	61

## LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : pharmacocinétique de la gentamicine.(11, 16).....	6
Tableau II: adaptation de la durée de l'intervalle d'administration en fonction de la CLcréa.(17) .....	6
Tableau III: paramètres pharmacocinétiques prédictifs de l'efficacité des antibiotiques chez l'homme.(34).....	9
Tableau IV:spectre antibactérien naturel de la gentamicine.(11).....	9
Tableau V: posologie de la gentamicine.(36, 37).....	10
Tableau VI: posologie de la gentamicine. (27) .....	10
Tableau VII:états pathologiques nécessitant une adaptation posologique.(16).....	10
Tableau VIII: clairance de la créatinine et dose de la gentamicine. (38) .....	11
Tableau IX: quelques ATB associés avec la gentamicine. (39).....	12
Tableau X :facteurs de risques de néphrotoxicité.(42) .....	14
Tableau XI: Objectifs des concentrations et Pharmacocinétique de la vancomycine.(29) 17	
Tableau XII: reflètent du taux ASC/MCI.(68) .....	19
Tableau XIII: dose de la vancomycine selon la clairance de la créatinine. (69-71) ...	20
Tableau XIV: espèces sensibles/résistantes à la vancomycine. (19).....	21
Tableau XV: facteurs de risques de néphrotoxicité.(42) .....	22
Tableau XVI: conditions préanalytiques de prélèvement.....	30
Tableau XVII : contrôles utilisés pour le dosage de la gentamicine. ....	33
Tableau XVIII: contrôles utilisés pour le dosage de la vancomycine. ....	34
Tableau XIX : Les caractéristiques de la population étudiée.....	35
Tableau XX : la dose administrée pour chaque patient, la fréquence d'administration et les résultats de la Gentamicinémie. ....	36
Tableau XXI : comparaison des taux plasmatiques de la gentamicine aux intervalles visés. ....	37
Tableau XXII : traitement néphrotoxique associé à la gentamicine. ....	39
Tableau XXIII : Résultats des paramètres biologiques des patients. ....	39
Tableau XXIV : la moyenne, la médiane, l'écart-type et les extrêmes de chaque paramètre biologique. ....	41
Tableau XXV : créatinine, clairance et taux plasmatiques de la gentamicine.....	42
Tableau XXVI : Caractéristiques de la population étudiée. ....	46
Tableau XXVII: Posologie, fréquence et résultats de vancomycinémie des patients. 47	
Tableau XXVIII : services demandeurs du STP de la vancomycine. ....	49
Tableau XXIX : comparaison des taux de la vancomycinémie aux valeurs visées. ...	50
Tableau XXX:traitements néphrotoxiques associés à la vancomycine. ....	52
Tableau XXXI : paramètres biologiques des patients. ....	52
Tableau XXXII : corrélation des taux plasmatiques de la vancomycine avec les taux de créatinine.....	55
Tableau XXXIII : la moyenne, l'écart type, la médiane et les extrêmes des paramètres biologiques de chaque patient. ....	57
Tableau XXXIV : intervalles thérapeutiques de la GM. (16).....	62

## LISTE DES ABREVIATIONS

- Alb :** Albumine.
- ARN<sub>t</sub> :** acide ribonucléique de transfert.
- ARN<sub>m</sub> :** acide ribonucléique messenger.
- ASC :** L'air sous la courbe.
- ATB :** Antibiotique.
- BHE :** Barrière hémato-encéphalique.
- C :** Concentration circulante.
- CAT :** Conduite à tenir.
- CHU :** Centre hospitalo-universitaire.
- Cl<sup>-</sup> :** Chlore.
- CL :** Clairance.
- Clcr:** Clairance de la créatinine.
- C<sub>max</sub> :** Concentration maximale.
- C<sub>min</sub> :** Concentration minimale.
- CMI :** Concentration minimale inhibitrice.
- Créa :** Créatinine.
- C<sub>s</sub> = C :** Concentration à l'équilibre.
- CL :** Clairance.
- C<sub>max</sub> :** Concentration maximale.
- C<sub>min</sub> :** Concentration minimale.
- DFG :** débit de filtration glomérulaire
- DUJ :** Dose unique journalière.
- E-type :** écart type.
- EDTA :** Éthylène diamine tétra-acétique.
- EMIT :** Enzyme multiplied immunoessay technique.

<b>F :</b>	femme
<b>G<sup>+</sup> :</b>	Gram positif.
<b>G- :</b>	Gram négatif.
<b>G6P-DH :</b>	Glucose-6-phosphate déshydrogénase.
<b>GB :</b>	Globule blanche.
<b>Glyc :</b>	Glycémie.
<b>GT :</b>	Gentamicine.
<b>GR :</b>	Globule rouge.
<b>h :</b>	Heure.
<b>H :</b>	Homme.
<b>Hb :</b>	Hémoglobine.
<b>Ht :</b>	Hématocrite.
<b>HTA :</b>	Hypertension artérielle.
<b>IC :</b>	Intervalle de confiance.
<b>IM :</b>	Intramusculaire.
<b>Inj :</b>	Injection.
<b>IV :</b>	Intraveineuse.
<b>IR :</b>	Insuffisance rénale.
<b>IRC :</b>	Insuffisance rénale chronique.
<b>Jr :</b>	Jour.
<b>Kg :</b>	kilogramme.
<b>LAM :</b>	Leucémie aigüe myéloïde.
<b>LLC :</b>	Leucémie lymphoïde chronique.
<b>min:</b>	Minute.
<b>MDRD:</b>	Modification of diet in renal disease.
<b>Meq :</b>	milliéquivalent.

**N° :** Numéro.

**NAD :** Nicotinamide adénine dinucléotide oxydé.

**NADH :** Nicotinamide adénine dinucléotide réduit.

**NN :** Nouveau-né.

**OTR :** Service d'orthopédie et de traumatologie.

**PCI :** Poids corporel idéal.

**PCT :** Poids corporel total.

**Péni :** Pénicilline.

**Ph :** potentiel d'hydrogène.

**PK/PD :** pharmacocinétique/pharmacodynamie

**Plt :** Plaquette.

**PS :** Pic sérique.

**PSE :** Perfusion en seringue électrique.

**ROS :** Espèce réactif d'oxygène.

**SARM :** staphylococcus aureus résistant à la méticilline.

**STP :** Suivi thérapeutique pharmacologique.

**T<sub>1/2</sub> :** Temps de demi-vie.

**TDM:** Therapeutic drug monitoring.

**TG:** Triglycérider.

**TR :** Taux résiduel.

**TRT :** Traitement.

**UMC :** Urgences médicochirurgicales.

**UST :** Unité de soins intensifs.

**Vol :** Volume.



## TABLE DES MATIERES

Liste des figures.....	i
Liste des tableaux.....	iii
Liste des acronymes.....	iv
Table des matières.....	ix
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
1. Contexte et problématique :.....	2
2. Hypothèse de recherche et objectifs :.....	3
<b>SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>4</b>
1. GENTAMICINE :.....	5
1.1 Molécule:.....	5
1.2 Propriétés pharmacocinétiques :.....	5
1.3 Propriétés pharmacodynamiques :.....	8
1.4 Posologies et mode d'administration :.....	9
1.5 Propriétés cliniques :.....	12
1.6 Toxicité :.....	13
2. Vancomycine :.....	15
2.1 Histoire de la molécule :.....	15
2.2 Pharmacocinétique :.....	16
2.3 La pharmacodynamie :.....	18
2.4 Posologies et mode d'administration :.....	20
2.5 Propriétés cliniques :.....	21
2.6 La toxicité :.....	22
3. Suivi thérapeutique et pharmacologique:.....	24
3.1 Pourquoi et quand le suivi thérapeutique est-il nécessaire ?.....	25

3.2	GENTAMICINE .....	25
3.3	VANCOMYCINE.....	26
	<b>PARTIE PRATIQUE</b> .....	<b>28</b>
1.	MATERIELS ET METHODES .....	29
1.1	Type d'étude: .....	29
1.2	Population de l'étude :.....	29
1.3	Critères de choix du milieu d'étude : .....	29
1.4	Procédures.....	30
1.5	Analyse et exploitation des données : .....	34
2.	RESULTATS .....	35
❖	Gentamicine :.....	35
2.1	Caractéristiques de la population d'étude :.....	35
2.2	Gentamicinémie : .....	35
2.3	Médicaments néphrotoxiques associés :.....	39
2.4	Résultats des paramètres biologiques des patients :.....	39
2.5	Corrélation entre la clairance de la créatinine et les taux plasmatiques de la gentamicine : .....	42
2.6	Résultats du questionnaire délivré aux médecins : .....	43
❖	Vancomycine : .....	45
2.7	Caractéristiques de la population d'étude :.....	45
2.8	Vancomycinémie : .....	46
2.9	Médicaments néphrotoxiques associés :.....	52
2.10	Résultats des paramètres biologiques des patients :.....	52
2.11	Corrélation des taux de la créatinine et les taux plasmatiques de la vancomycine :.....	55
2.12	Résultats du questionnaire délivré aux médecins : .....	58
3.	DISCUSSION .....	62

3.1	Limite de l'étude : .....	62
3.2	Gentamicine : .....	62
3.3	Vancomycine : .....	67
4.	CONCLUSION : .....	76
5.	Recommandations : .....	76

# INTRODUCTION

---

## Introduction

### **1. Contexte et problématique :**

Le mot « antibiotique » fut créé en 1889 par PAUL VENILEMIN, qui proposa également le terme « antibiotique » pour les micro-organismes qui provoquent l'antibiose. (1)

Les antibiotiques (ATB) sont des médicaments antibactériens synthétiques, semi-synthétiques ou d'origine naturelle, produits à partir des champignons ou des bactéries. Ils ont en principe une toxicité sélective, c'est-à-dire qu'ils sont toxiques pour les bactéries mais non pour l'organisme ; ce qui malheureusement n'est pas toujours vrai.(2)

Parmi les familles d'ATB dont la prescription est très fréquente, les aminosides et les glycopeptides sont connus par leurs effets antibactériens de large spectre ; mais aussi par ses nombreux effets secondaires principalement : la néphrotoxicité et l'ototoxicité.

La vancomycine est un glycopeptide utilisé depuis plus de 40 ans dans le traitement des infections à coques Gram-positif. L'émergence des souches à staphylocoque résistant à la méticilline a augmenté son usage, ses doses prescrites et donc sa toxicité.(3)

Le potentiel néphrotoxique de la vancomycine a longtemps été débattu. La fréquence de l'atteinte rénale est variable et peut aller de 5 % à 30 % en fonction du terrain et des facteurs de risque concomitants.(4)

La gentamicine est un aminoside largement considérée comme l'antibiotique de premier choix pour les infections à gram négatif. Son utilisation a été associée à une ototoxicité chez 2 à 3% des patients alors qu'une néphrotoxicité a également été rapportée.(5)

Il a été estimé qu'entre 6 et 26% des patients traités par la Gentamycine développent une insuffisance rénale.(6)

Comme pour tout médicament actif, les antibiotiques sont susceptibles de provoquer des toxicités et des accidents plus ou moins importants. En effet, la sous-exposition antibiotique expose au risque de sélection de mutants résistants, et la surexposition, au risque d'effets indésirables.(7)

Adapter la posologie des antibiotiques chez les patients appartenant à des populations particulières est une nécessité qui implique la connaissance à la fois de la pharmacodynamie et de la pharmacocinétique afin de comprendre les effets des médicaments.(3)

## **2. Hypothèse de recherche et objectifs :**

Du fait de l'utilisation à grande échelle de la vancomycine et de la tendance actuelle à augmenter les taux résiduels visés, il est important d'identifier et de suivre les situations à risque afin de diminuer les cas de néphrotoxicité.(8)

Un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de routine des aminosides est recommandé, avec adaptation posologique formelle.(9)

Vu le faible index thérapeutique de ces deux antibiotiques ainsi que la variabilité intra et interindividuelle, le suivi thérapeutique pharmacologiques s'impose afin de maximiser leur efficacité et sécurité.

Le but de notre travail est la surveillance et l'évaluation de la fonction rénale des patients hospitalisés au niveau du CHU Tlemcen mis sous Gentamycine ou vancomycine.

Nous avons fixés les objectifs suivants :

- Corréler la relation entre les doses administrées et les taux plasmatiques de la gentamicine/ vancomycine.
- Corréler la relation entre les taux plasmatiques de la gentamicine/vancomycine et la créatinine.
- Evaluer en pratique courante l'utilisation de STP, ainsi les situations dans lesquelles il apporte un bénéfice thérapeutique.
- Sensibiliser et évaluer les pratiques des professionnels de santé du CHU Tlemcen à propos de ces deux antibiotiques.

# SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

---

## 1. GENTAMICINE :

### 1.1 Molécule:

Découverte en 1963 par Weinstein et al. la gentamicine (GM) est un antibiotique bactéricide de la famille des aminosides. Le principe actif est un complexe formé d'oligosaccharides, dont le noyau est la désoxystreptamine, obtenu par fermentation d'actinomycètes monospores du genre *Micromonospora*. La gentamicine est un mélange formé de trois composants majeurs (C1, C1a et C2) ayant sensiblement la même activité. (10, 11) (Figure 1)

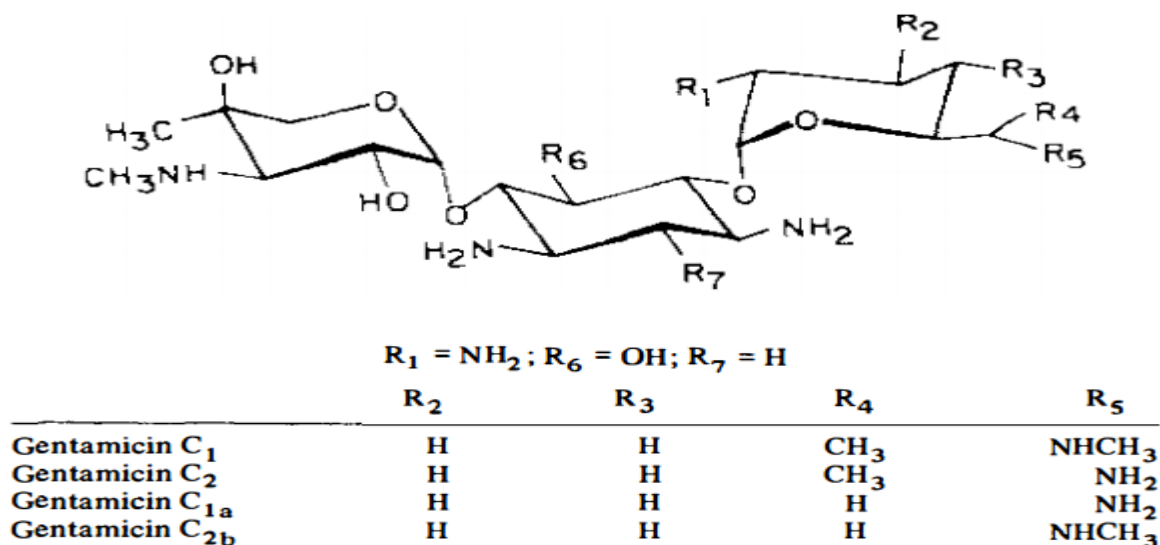


Figure 1 : Structure chimique de la gentamicine. (12)

Un grand intérêt fût porté à la gentamicine dès le début. (12)

La GM est un complexe basique hydrosoluble très stable avec un poids moléculaire de 425 g/mol approximativement.(13, 14)

### 1.2 Propriétés pharmacocinétiques :

#### 1.2.1 Paramètres pharmacocinétiques :

##### 1.2.1.1 Absorption :

La GM administrée par voie orale aux doses thérapeutiques, n'est pas absorbée par le tube digestif.(11)

##### 1.2.1.2 Distribution :

Administrée par voie parentérale, elle diffuse dans tous les tissus sauf la prostate, ne franchit pas la BHE, et ses concentrations locales ne dépassent pas 25% en cas de méningites.(11, 15)



## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Son taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible (0 à 3 %).(16)

### 1.2.1.3 **Elimination :**

L'élimination est rapide, en 6 à 8 heures, par filtration glomérulaire sous forme active (16), La GT subit ensuite une réabsorption tubulaire modérée, suivie d'une excrétion secondaire de faible intensité.(17)

L'élimination de la GM est partagée en 2 phases: une clairance rénale précoce et rapide éliminant 90% de la dose administrée et une clairance tissulaire retardée et lente (d'où leur toxicité) éliminant le reste. (18)

**Tableau I : pharmacocinétique de la gentamicine.(11, 16)**

	Voie d'administration	Cmax (mg/L)	Cmin (mg/L)	Liaison protéique (%)	Volume de distribution (L/Kg)	Demi-vie (h)	Elimination rénale (%)
<b>Gentamicine</b>	IV, IM	15-25	<0.5	0-3	Moy. 0.2-0.3 de poids corporel idéal (grande variabilité interindividuelle)	Moy. 2-3h ; augmente en cas d'IR, anémie et chez le sujet âgé.	85-95

### 1.2.2 **Facteurs influençant la pharmacocinétique :**

#### 1.2.2.1 **Clairance de la créatinine:**

Chez l'IR, le schéma posologique doit être adapté en tenant compte de la clairance de la créatinine. Deux types d'adaptation sont proposés :

- garder la même posologie unitaire en allongeant l'intervalle entre les prises (tableau 02), ce qui est préférable pour les ATB concentration-dépendants.
- réduire les doses unitaires et de maintenir l'intervalle. (17, 19)

**Tableau II: adaptation de la durée de l'intervalle d'administration en fonction de la CLcréa.(17)**

Durée de l'intervalle (h)	Clairance de la créatinine (ml/min)
<b>24</b>	>60
<b>36</b>	40-59
<b>48</b>	20-39
<b>&gt;48 (contrôle des taux sériques)</b>	<20

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

### 1.2.2.2 Poids :

Le volume de distribution et la clairance sont plus élevées chez les patients obèses ce qui implique une augmentation des doses pour atteindre des concentrations sériques efficaces.(20, 21)

Chez les patients ayant une obésité morbide (PCT/PCI >2), calculer la posologie sur : le poids idéal + 40% de l'excès pondéral (car le volume apparent de distribution rapporté au poids corporel total est diminué).(22)

PCT : poids corporel total.                      PCI : poids corporel idéal.

Excès pondéral = PCT- PCI.

### 1.2.2.3 Age :

Il y a cependant un problème non résolu: est-ce que l'âge avancé a un effet direct sur l'élimination de Gentamicine ou est-elle normalement une conséquence de baisse de la fonction rénale qui, à son tour, peut être affecté par une maladie sous-jacente ? (23)

L'âge n'influe pas sur la distribution de GM qui est liée principalement au volume de distribution, mais la constante d'élimination K et la clairance corporelle (=Vd\* K) total sont significativement influencées(23, 24).

Une étude menée par Matzke et al. infirme la présence d'une différence significative de la distribution de la gentamicine chez des sujets normaux rénaux d'âges différents(23, 24).

Bauer et al. notent que la pharmacocinétique de la GM est beaucoup plus dépendante du fonctionnement rénal que de l'âge donc il est mieux justifié d'ajuster les doses suivant les taux plasmatique et non pas l'âge du patient.(25)

### 1.2.2.4 Insuffisance rénale :

A cause de l'excrétion glomérulaire quasi-exclusive, l'élimination des aminosides est très influencée par le fonctionnement rénal; La demi-vie d'élimination sera augmentée en fonction du degré de l'insuffisance rénale, donc il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant d'entamer un traitement avec la GM.(15, 24, 26)

En présence d'un déficit de la fonction rénale,  $T_{1/2}$  est d'autant plus allongée que le déficit est plus important.(27)

### 1.2.2.5 Malignité:

Une étude portant sur 880 patients dont 24 leucémiques, 211 avec des atteintes malignes et 645 sans maladies malignes infirme l'influence de la malignité sur la pharmacocinétique de la GM. (28)

### 1.2.2.6 Autres facteurs :

Le volume de distribution est plus faible chez les sujets obèses ou déshydratés augmentant le risque d'un surdosage.(15)

L'anémie, la fièvre, l'hypoxémie et les brûlures majeures sont d'autres situations pathologiques qui influencent significativement la pharmacocinétique de la GM.(15)

## 1.3 Propriétés pharmacodynamiques :

### 1.3.1 Mécanisme d'action thérapeutique :

La GM, pour exercer son effet bactéricide fort et rapide, traverse les deux membranes bactériennes : externe puis interne par un transport actif pour se fixer sur la sous-unité 16 S du site A de la sous-unité 30 S du ribosome et altérer ainsi la synthèse protéique. (16, 29)

Cette altération se traduit par le renforcement d'attachement de l'ARNt au ARNm ce qui rend difficile la dissociation de l'ARNt et la translocation du ribosome, et diminue la fidélité traductionnelle.(30)

### 1.3.2 Pharmacocinétique/Pharmacodynamique (PK-PD) de la GT :

L'indice PK/PD des ATB concentration-dépendants le plus important est le rapport  $C_{max}/CMI$  (pic plasmatique/concentration min inhibitrice).(31, 32)

Les études in vitro suggèrent que la valeur  $C_{max}/CMI$  de la GM doit être supérieure à 8 .(33)

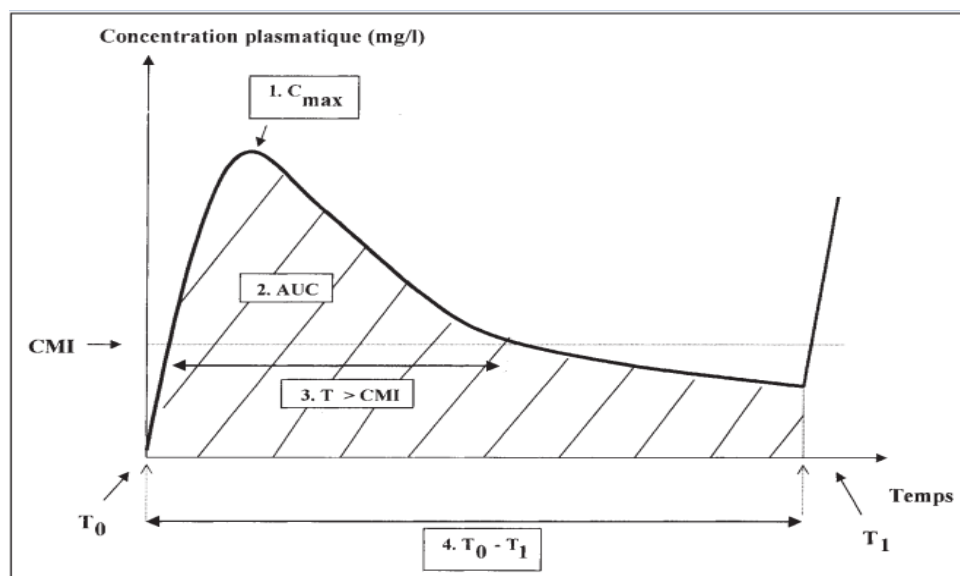


Figure 2: différents paramètres pharmacocinétiques d'un antibiotique.(34)

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

**Tableau III: paramètres pharmacocinétiques prédictifs de l'efficacité des antibiotiques chez l'homme.(34)**

Classe d'ATB	Paramètre en relation avec l'efficacité chez l'homme	Paramètre en relation avec l'efficacité chez l'homme	sans relation avec l'efficacité chez l'homme	Critère d'efficacité chez l'homme
Aminosides	Pic/CMI (AUC)	t >CMI		Pic/CMI >8

-AUC : rapport entre l'aire sous la courbe et la CMI.

-t >CMI : temps pendant lequel la concentration sérique demeure > CMI.

### 1.3.3 Spectre antibactérien :

La GM reste le traitement le plus largement utilisé chez les patients souffrants des infections à Gram-négatif.(23)

La GM, malgré son activité sur les bactéries à Gram-positif et à Gram-négatif, est surtout utilisée contre les bacilles aérobiques à Gram-négatif spécialement contre les groupes : Pseudomonas, Proteus et Klebsielle-Enterobacter. (14, 35)

**Tableau IV:spectre antibactérien naturel de la gentamicine.(11)**

Espèces habituellement sensibles	Espèces habituellement résistants
-Bacilles à Gram négatif.	-Streptocoques.
-Bacilles à Gram positif.	-Pneumocoques.
-Staphylocoques méticilline-sensibles.	-Méningocoques.
	-Bacille tuberculeux.
	-Tréponème.
	-Germe anaérobies.

### 1.4 Posologies et mode d'administration :

La voie intramusculaire est la voie élective ; lorsqu'elle est impraticable, on peut utiliser la voie intraveineuse en perfusion discontinue de 30 à 60 minutes. La voie intrathécale est possible. La voie sous-cutanée est à éviter à cause du risque de nécrose cutanée. (16)

La pharmacodynamie de la GM (effet concentration-dépendant, effet post-ATB remarquable) ainsi que sa pharmacocinétique (saturabilité tissulaire rénale et

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

cochléovestibulaire) sont en faveur de l'administration d'une DUJ (dose unique journalière).(16, 34)

La DUJ est surtout recommandé si : patient < 65 ans, fonction rénale normale, TRT< 10 jour, absence de neutropénie, infection à Gram négatif sauf *Pseudomonas* et *Serratia*. (16)

### 1.4.1 Patients à fonction rénale normale :

**Tableau V: posologie de la gentamicine.(36, 37)**

	Adulte normoréal	Enfants
<b>Posologie</b>	3 à 8 mg/kg/j en IV	NN : 3-6mg/kg/j par IV ou perfusion Nourrisson et enfant : 3mg/kg/j en 3 inj IM

**Tableau VI: posologie de la gentamicine. (27)**

Cas	Prophylaxie de	Chirurgie urologique	Autres chirurgies
<b>Posologie</b>	- <b>Infection post-op en chirurgie : 160 mg DUJ en IM ou IV.</b> - <b>Endocardite infectieuse : 1,5 mg/kg en IV de 30min, 30 min avant le geste, ou en IM, 1 h avant le geste, en association.</b>	2 à 3 mg/kg, soit habituellement chez l'adulte 160mg en DUJ par IV de 30 min, 30min avant le début de l'intervention, ou par IM, 1h avant le début de l'intervention.	1,5 mg/kg en DUJ par IV de 30 min, 30min avant le début de l'intervention, ou par IM, 1h avant le début de l'intervention, en association à un imidazolé, ou à la clindamycine.

### 1.4.2 Patients à fonction rénale altérée :

**Tableau VII:états pathologiques nécessitants une adaptation posologique.(16)**

<b>Insuffisant rénal</b>	<b>Dose de charge de 1 mg/kg et espacer les injections</b>  <b>Ajustement de la posologie, surveillance régulière des fonctions rénales, cochléaires</b>
--------------------------	--

---

	et vestibulaires ;
	<b>Et dosages sériques de contrôle</b>
<b>Hémodialysé</b>	1mg/kg en IVL à la fin de la séance d'hémodialyse
<b>Dialyse péritonéale</b>	1mg/kg en IM

---

**Tableau VIII: clairance de la créatinine et dose de la gentamicine. (38)**

CLcréa	Doses et intervalles
<b>≤ 60 ml/min</b>	2.5 mg/kg IV q 12h
<b>Entre 40 et 59 ml/min</b>	2.5 mg/kg IV q 24h
<b>&lt; 40 ml/min</b>	A éviter, envisager autre option ou demander l'avis d'un infectiologue / pharmacien
<b>Synergie pour infections à Gram + (endocardite) :</b>	
<b>≤ 60 ml/min</b>	1 mg/kg IV q 8h
<b>Entre 40 et 59 ml/min</b>	1 mg/kg IV q 12h
<b>Entre 30 et 39 ml/min</b>	1 mg/kg IV q 24h

---

### 1.4.3 Adaptation posologique :

L'adaptation posologique se fait selon l'une ou l'autre des fonctions suivantes :

1- taux de créatininémie : soit on diminue la dose unitaire (dose de charge/10<sup>e</sup> de la créatininémie en mg/l) et on maintient un intervalle de 8 h entre 2 inj ; soit on maintient la dose de charge à 1 mg/l et on espace l'intervalle d'administration : intervalle = créatininémie mg/l x 0.8.

2-clairance de la créatinine: dose initiale de 1 mg/kg ; alors que les doses suivantes sont calculées selon la formule : 1mg/kg x (CL créa du patient)/ (CL créa normale x 100). (16)

## 1.5 Propriétés cliniques :

### 1.5.1 Indications thérapeutiques :

En monothérapie, elle est indiquée surtout en cas d'infections rénales et urologiques avec atteintes parenchymateuses rénales, résistantes aux produits habituels.

Son association avec d'autres ATB est justifiée en se basant sur les données bactériologiques(39).

**Tableau IX: quelques ATB associés avec la gentamicine. (39)**

Infection traitée	Traitement associé
<b>Endocardites</b>	péni G, ampicilline ou vancomycine
<b>Infections sévères à <i>Enterococcus faecium</i></b>	l'amoxicilline
<b>Infections sévères à <i>Staphylocoques</i>, localisées ou généralisées</b>	vancomycine, rifampicine, péni M, fluoroquinolones
<b>Infections sévères, localisées ou généralisées</b>	une bêta-lactamine, une quinolone systémique

### 1.5.2 Contre-indication :

- Antécédents d'hypersensibilité ou de réactions toxiques graves à d'autres aminosides en raison d'une **sensibilité croisée** connue à des médicaments de cette classe.
- Insuffisance rénale.
- L'administration préalable ou concomitante et/ou le traitement séquentiel ou l'application topique d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou neurotoxiques.
- Hypoacousie préexistante (diminution de l'acuité auditive).
- Malade pesant moins de 50 kg.
- Rétinopathie diabétique.
- Myasthénie. (27)

### 1.5.3 Interactions médicamenteuses :

- *Interactions pharmacodynamiques :*

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

La GM potentialise l'action des agents curarisants, des myorelaxants et de certains anesthésiques généraux ; les diurétiques puissants (furosémide, acide étacrynique...), eux même ototoxiques, augmentent la concentration plasmatique de GT, et par là, même ses effets indésirables.(11)

Sa Co administration avec des agents potentiellement néphrotoxiques tels que : amphotericin, cisplatine, vancomycine, foscarnet ou AINS majore la néphrotoxicité.(23)

L'association avec d'autres aminosides est contre-indiquée ( tobramycine et amikacine).(16)

*-Incompatibilités physicochimiques :*

Le mélange dans le même flacon de perfusion avec d'autres médicaments n'est pas recommandé , en particulier avec l'héparine et bêta-lactamine (pénicillines et céphalosporines).(16)

*-Aucune interaction pharmacocinétique* cliniquement significative n'a été décrite à ce jour.(16)

### 1.6 Toxicité :

#### 1.6.1 Néphrotoxicité :

La GM est le plus néphrotoxique des aminosides.(16)  
Il a été estimé qu'entre 6 et 26% des patients traités par la gentamycine développent une insuffisance rénale.(6)

Les manifestations cliniques et biochimiques d'une néphrotoxicité due à la GT :

- IR aigue non-oligurique, avec une récupération lente même après des semaines.
- Dysfonction des tubules rénaux proximaux : Hypomagnésémie, hypokaliémie, hypocalcémie et Phospholipidurie. (40, 41)

Les atteintes dues à la néphrotoxicité sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement.(42)

##### 1.6.1.1 Mécanisme d'action toxique :

Une petite proportion de la dose administrée (environ 5%), est retenue, après filtration glomérulaire, dans les cellules épithéliales qui tapissent les segments S1 et S2 des tubules rénaux, et s'accumule dans les lysosomes ce qui entraîne une libération des enzymes qui détruisent les cellules tubulaires. (40, 42)



## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Cette accumulation provoque des altérations morphologiques et fonctionnelles de gravité croissante.(41)

Plusieurs études, in-vitro et in-vivo, ont montré que les espèces réactives d'oxygène y compris l'anion superoxyde et le radical hydroxyle sont impliqués dans la néphrotoxicité induite par la GM.(43)

### 1.6.1.2 Facteurs de risque (FR) :

Le risque d'une néphrotoxicité est accentué par des facteurs de risques pouvant rendre le rein plus fragile et vulnérable aux effets iatrogènes(42).

**Tableau X :facteurs de risques de néphrotoxicité.(42)**

FR liés au patient	FR liés au rein	FR liés au médicament
-Age > 65 ans.	-flux sanguin important (25% du débit cardiaque).	-exposition prolongée.
-syndrome néphrotique.	-biotransformation en espèces réactives de l'oxygène	-effet néphrotoxique direct de médicament/métabolite.
-cirrhose.		-association de plusieurs médicaments néphrotoxiques.
-IRA/IRC.	-taux de métabolisation élevé au niveau tubulaire (anse de henlé).	-compétition sur les transporteurs membranaires et accumulation de médicaments au niveau tubulaires.
-perturbations métaboliques.		-non solubilité de médicament et précipitation de cristaux intra-tubulaires.
-pathologie rénale préexistante.		
-leucémie, cancer.		

### 1.6.1.3 Concentration sérique et néphrotoxicité (relation dose-effet) :

Bien qu'elle soit connue par sa marge thérapeutique étroite, la relation entre les concentrations sériques et l'incidence de toxicité n'est pas complètement établie ; ainsi que la même dose de GM peut produire des concentrations sériques très variables d'un sujet à un autre.(44)

Les concentrations tissulaires reflètent mieux la néphrotoxicité, donc bien que les nomogrammes d'administration semblent utiles, une adaptation individuelle est préférée pour les patients avec des infections sévères ou ayant une fonction rénale altérée. (45, 46)

### **1.6.2 Ototoxicité :**

Les premières cibles de la GM au niveau de l'oreille interne sont « les cellules sensorielles ciliées externes ».(47)

La GM favorise une libération accrue des « espèces réactives d'oxygène » conduisant, d'abord, à une déficience auditive aiguë réversible, puis à des lésions cochléovestibulaire irréversibles.(11, 47)

Les lésions auditives causées par la GM sont dues plutôt à une exposition prolongée qu'à des fortes concentrations transitoires.(16)

L'ototoxicité n'apparaît généralement qu'après 5 jours de traitement. (48)

### **1.6.3 Toxicité hépatique :**

La GM génère des ROS (espèces réactifs d'oxygène) impliqués dans plusieurs processus pathologiques dont l'hépatotoxicité.(49)

### **1.6.4 Autres toxicités :**

L'utilité clinique de la GM est limitée par ses effets adverses qui sont principalement : la néphrotoxicité, l'ototoxicité, neurotoxicité, hépatotoxicité et l'hématotoxicité avec des leucopénies, granulocytopénies et une thrombocytopénie documentées.(50, 51)

## **2. Vancomycine :**

### **2.1 Histoire de la molécule :**

Au début des années 1950, les antibiotiques ont perdu le contrôle sur les infections à staphylocoque chez beaucoup de patients hospitalisés. Eli Lilly et al. entamaient des recherches pour trouver un antibiotique résistant dans un échantillon de terre pris d'une jungle à Bornéo, contenant un microorganisme : « *Streptomyces orientalis* ».(52)

La vancomycine est un antibiotique glycopeptide. IL a été isolé de *Streptomyces orientalis*, temporairement délaissé en faveur d'autres antibiotiques réputés plus efficaces et mieux tolérés (29, 53, 54).

#### **2.1.1 Structure de la molécule :**

Son poids moléculaire est de 1,448Da. (52)

Elle est constituée d'une chaîne heptapeptidique, liée par une liaison carbone-carbone et une liaison éther ; un disaccharide, constitué de glucose et de vancosamine, et aussi présent mais ne fait pas partie de la structure cyclique.(52)

Avec un carboxyle, deux amines et trois groupes phénoliques, la vancomycine subit une variété des interactions ioniques en solutions de PH et compositions différents.(55)

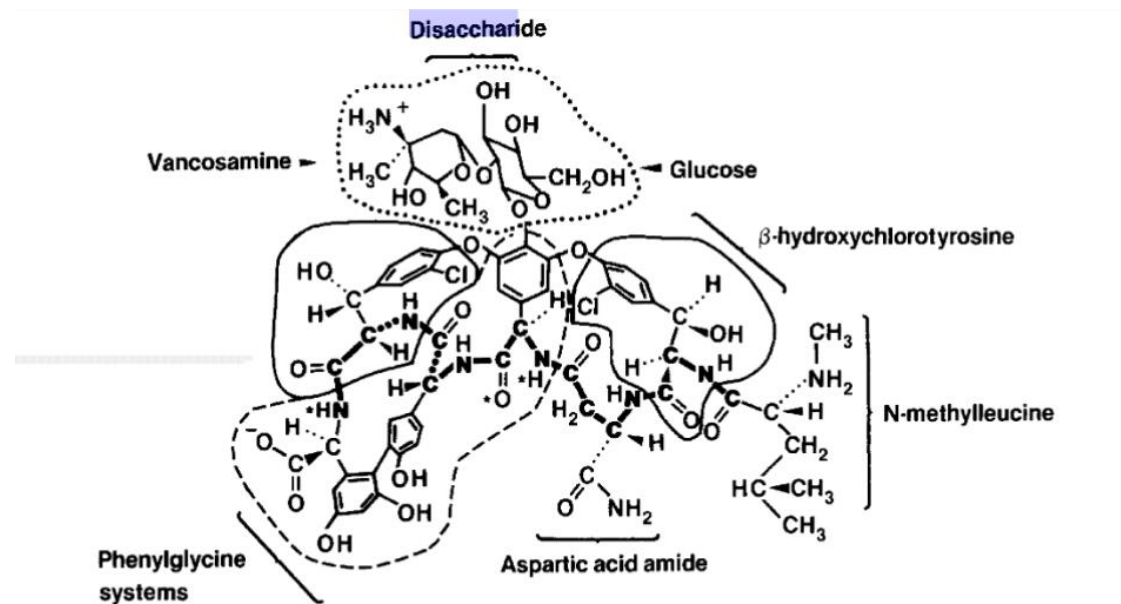


Figure 3: structure de la vancomycine.(55)

Les premières formulations de la vancomycine présentait une pureté incomplète de l'ordre de 70 %. Les impuretés ont été à l'époque mises en cause par plusieurs auteurs pour expliquer les effets indésirables de la vancomycine. Cette hypothèse a été confirmée par la diminution de la fréquence des effets indésirables parallèlement à l'augmentation de la pureté des formulations ultérieures plus récentes. (54, 56-58)

## 2.2 Pharmacocinétique :

### 2.2.1 Paramètres pharmacocinétiques :

#### 2.2.1.1 Absorption :

La vancomycine est mal absorbée par le tractus gastro-intestinal ; avec une biodisponibilité souvent inférieure à 5% ; elle est néanmoins utilisée per os dans le traitement local des entéocolites pseudomembraneuses à *clostridium difficile*.(29, 59)

#### 2.2.1.2 Distribution :

Sa liaison aux protéines plasmatiques est à 55% ; avec un volume de distribution(0.4-1l/Kg).(23)

La  $T_{1/2}$  de distribution est généralement de 8min (60).

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Elle peut atteindre tous les tissus et les liquides (pleural, synovial, péritonéal et péricardique), sauf le liquide céphalorachidien en cas de méninges saines. (54)

Les concentrations tissulaires (cœur, rein, foie, poumons) sont en général plus élevées que les concentrations sanguines. Cependant, la pénétration dans les voies respiratoires (5 à 41%) et le tissu osseux est plus modeste. (59)

### 2.2.1.3 Métabolisme :

Le mécanisme est mal connu, la vancomycine est faiblement métabolisée. (29, 59)

### 2.2.1.4 Elimination :

Presque 90% de la dose administrée est excrétée par le rein sous forme active par filtration glomérulaire (59, 60).

Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 8 heures et peut s'allonger jusqu'à 15 heures chez l'insuffisant rénal. (29)

**Tableau XI: Objectifs des concentrations et Pharmacocinétique de la vancomycine. (29)**

Voie d'administration	C <sub>max</sub> (mg/L)	C <sub>min</sub> (mg/L)	Perfusion continue	Liaison protéique %	Volume de distribution (L/Kg)	Demi-vie (h)	Elimination rénale
IV	20-40	10-20	>20	55	0.40	6-8	80-90

## 2.2.2 Facteurs influençant la pharmacocinétique :

### 2.2.2.1 Clairance de la créatinine :

La clairance de la créatinine explique en partie la variabilité de la vancomycine. (61)

Une revue de la littérature de 25 modèles pharmacocinétiques de population recevant de la vancomycine réalisée sur des populations de différents âges, rapporte que la clairance de la créatinine explique 20 à 30 % de la variabilité interindividuelle de la clairance de la vancomycine. (62)

### 2.2.2.2 Poids :

Des changements physiologiques importants ont été observés chez des patients très obèses.

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Une modification de la distribution de la vancomycine peut être observée chez les sujets avec un excès pondéral à cause de l'augmentation du volume de distribution et de la clairance rénale.(63)

### 2.2.2.3 L'âge :

La vancomycine est éliminée 2 fois plus rapidement chez les enfants par rapport aux adultes. À cause de l'immaturation rénale des nouveau-nés, leur demi-vie d'élimination est légèrement plus longue que celles des enfants ; d'autre part elle est augmentée et plus dispersée chez les sujets âgés(59).

Chez les sujets âgés, la filtration glomérulaire diminue naturellement et peut causer une augmentation des concentrations sériques de la vancomycine.(27)

### 2.2.2.4 L'insuffisance rénale :

Une prolongation de la demi-vie d'élimination et une diminution de la clairance corporelle totale ont été observées chez les patients avec un dysfonctionnement rénal.(64)

## 2.3 La pharmacodynamie :

### 2.3.1 Mécanisme d'action thérapeutique :

La vancomycine exerce un effet bactéricide par inhibition de la polymérisation de la paroi bactérienne en se liant avec forte affinité à la terminaison D-alanyl-D-alanine des précurseurs de la paroi cellulaire.(29, 65)

En se liant à des protéines de surface, d'où l'exclusivité de son action sur les bactéries à GRAM positif, elle inhibe la synthèse de composants structuraux indispensables à l'intégrité bactérienne, la bactérie est donc incapable de terminer son cycle de reproductions (division)et de se multiplier ; elle inhibe aussi la synthèse de l'acide ribonucléique(ARN).(59)

### 2.3.2 Pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD) de la vancomycine:

Pour les *staphylocoques sp*, les concentrations minimales inhibitrices sont inférieures à 2mg/L. (54)

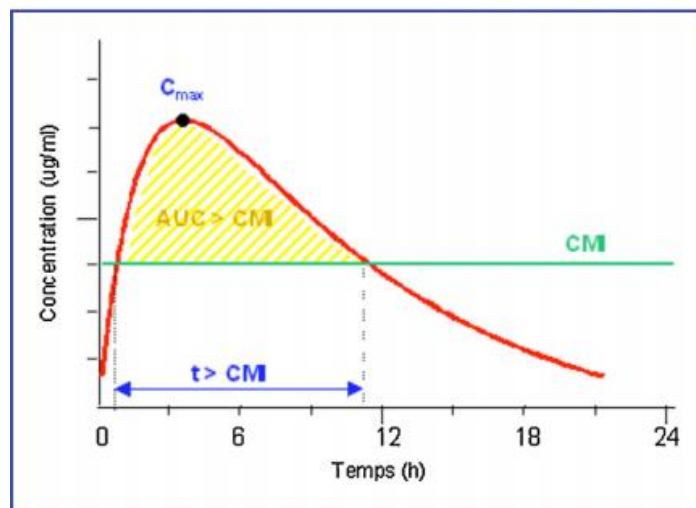
La vancomycine possède une activité bactéricide temps-dépendante et peu d'effet post antibiotique, c'est pourquoi le rapport **ASC (24h)/CMI** est le paramètre principal prédictif de l'efficacité. (29)

Un rapport ASC / CMI de  $\geq 400$  a été recommandé comme cible pour atteindre l'efficacité clinique avec la vancomycine. Des études animales et des données humaines limitées semblent démontrer que la vancomycine n'est pas concentration

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

dépendante, et que l'ASC / CMI est un paramètre pharmacocinétique prédictif de la vancomycine.(66)

N.B: ASC (0,24 h) : L'aire sous la courbe des concentrations sériques.



**Figure 4:** aire sous la courbe (ASC) au-dessus de la CMI décrite par la courbe de la concentration en fonction du temps. (67)

**Tableau XII: reflètent du taux ASC/MCI.(68)**

ASC24h/CMI	Signification
>350	succès clinique
>400	Eradication bactérienne plus rapide chez patients ayants une pneumonie à Staphylococcus aureus.
≥250	Prévention d'émergence de mutants R.

### 2.3.3 Spectre antibactérien :

Il s'agit d'ATB temps-dépendant et son action est bactéricide.(65)

Son spectre antibactérien est limité aux bactéries à Gram positif aérobies et anaérobies ; elle n'agit pas sur les bactéries à Gram négatif, Mycobactérie et champignons(29, 59).

Il est essentiellement utilisé pour le traitement des infections sévères à bactéries à Gram positif multi résistantes, notamment les staphylocoques méticilline résistants. Son usage est hospitalier.(29)

## 2.4 Posologies et mode d'administration :

### 2.4.1 Voies d'administration :

Généralement, la vancomycine est très peu résorbée par le tractus digestif. Cependant, en cas d'entérocolite, il y a possibilité de résorption avec passage systémique.(29)

L'administration par voie intra-péritonéale est possible (59) .

La voie IM étant contre-indiquée (provoque des douleurs intenses) (60), la voie IV en perfusion lente (60 min) est le seul mode d'administration préconisé pour le traitement des infections systémiques.(54)

### 2.4.2 Posologies :

#### 2.4.2.1 Sujet normorénal :

Voie parentérale : (47)

- Chez l'adulte : de l'ordre de 2g/j en plusieurs injections ; soit 500mg toutes les 6 h ou 1 g toutes les 12 h.
- Chez l'enfant : de l'ordre de 40mg/kg/j en 4 perfusions.
- Chez le nouveau-né : de l'ordre de 30 à 40 mg/kg/j.
- Ces posologies sont données à titre indicatif, les posologies étant adaptées par suivi thérapeutique pharmacologique.

Voie orale : (47)

- chez l'adulte : 500mg à 2 g/j en 3 ou 4 prises pdt 7 jrs.
- Chez l'enfant : 40mg/kg/j en 3 ou 4 prises.

Pour cette voie aucune adaptation n'est nécessaire.

#### 2.4.2.2 Insuffisant rénale :

**Tableau XIII:** dose de la vancomycine selon la clairance de la créatinine. (69-71)

Médicament	Dosage usuel /fréquence d'administration	Méthode d'ajustement	ajustement d'administration en fonction de DFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )		
			>50	10 à 50	<10
vancomycine	1g 2x/jr	intervalle	1 à 2x/jrs	1x /jrs à 1x par 4 jrs	1x par 4 à 7 jrs

## 2.5 Propriétés cliniques :

### 2.5.1 Indications thérapeutiques :

Voie parentérale :

- Infections sévères (sauf localisations méningés) à staphylocoques y compris les Méti-R, streptocoques, entérocoques. (47)
- Les péritonites au cours de dialyse.
- infection sur cathéter à corynebactéries.
- fièvre du neutropénie.
- chez les personnes qui présentent une allergie à la pénicilline et qui ont une endocardite bactérienne.
- infections dues aux diphtéries pénicillinorésistantes.
- Elle est aussi utilisée en cas d'infections de peau et des tissus mous dues aux souches sensibles de SARM.(59, 65, 72, 73)

Par voie orale :

- les entérocolites staphylococciques.
- colites pseudo membraneuses à *Clostridium difficile* ;
- décontaminer de tube digestif. (59)

**Tableau XIV:** espèces sensibles/résistantes à la vancomycine. (19)

Espèces habituellement sensibles (CMI ≤ 4 mg/l)	Espèces résistantes (CMI > 16 mg/l)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- staphylocoques (y compris les souches résistantes à la méticilline).</li> <li>- Streptocoques (y compris les pneumocoques).</li> <li>- Corynebactéries.</li> <li>- Listeria, gennella, clostridium (y compris <i>clostridium difficile</i>).</li> <li>- Peptostreptococcus, entérocoques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Nocardia asteroides, leuconostoc, pediococcus.</b></li> <li>- <b>Erysiplothrix, lactobacilles, mycobactéries.</b></li> <li>- <b>Bactéries Gram(-).</b></li> <li>- <b>Reckettsies, coxielle, bartonella, mycoplasma, chlamydiae, tréponèmes, leptospires.</b></li> </ul>

### 2.5.2 Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à la vancomycine.
- Grossesse et allaitement. (19,47)



### 2.5.3 Interactions médicamenteuses :

- Curare, myorelaxant et certains anesthésiques.
- Risque de majoration de la néphrotoxicité/ototoxicité lors de l'association avec les aminosides ou autre traitement néphro/ototoxique. (19,47)

## 2.6 La toxicité :

### 2.6.1 La néphrotoxicité :

La toxicité rénale induite par la vancomycine a été rapportée chez 10 à 20% et 30 à 40% des patients suivant des doses conventionnelles et élevées de vancomycine, respectivement.(3)

#### 2.6.1.1 Mécanisme d'action toxique :

Bien que le mécanisme exact de la néphrotoxicité induite par la vancomycine ne soit pas bien défini, les données animales actuelles suggèrent que la vancomycine provoque une ischémie des cellules du tubule rénal proximal suite à des effets oxydatifs; et que l'utilisation d'antioxydants et de cilastatine peut protéger contre les lésions rénales induites par la vancomycine.(3)

L'installation de la néphrotoxicité est observée par l'élévation d'au moins 0.5mg/dl de la créatinine sérique au-dessus de la valeur obtenue avant le début du traitement.(74)

#### 2.6.1.2 Facteurs de risque :

- Des nouvelles études ont montré que les préparations faites récemment de la vancomycine pourraient avoir moins de gravité sur le rein que celles précédentes.
- La durée de traitement était longue chez les patients ayant développés une néphrotoxicité que ceux qui ne l'ayant pas eu (29 et 20jours respectivement).
- La fréquence d'une néphrotoxicité due à la vancomycine est faible lorsque le médicament est administré seul, et ne devient significative qu'en coadministrant d'autre agents néphrotoxiques, en particulier les aminosides.
- Sujets âgés, fonction rénale préalablement altérée. (3, 60, 74, 75)

**Tableau XV:** facteurs de risques de néphrotoxicité.(42)

FR liés au patient	FR liés au rein	FR liés au médicament
-Age > 65 ans.	-flux sanguin important.	-exposition prolongée.
-syndrome néphrotique.	-biotransformation en espèces réactives de l'oxygène	-effet néphrotoxique direct de médicament/métabolite.
-cirrhose.		-association de plusieurs médicaments
-IRA/IRC.	-taux de métabolisation élevé au niveau tubulaire (anse de	
-perturbations		

<p><b>métaboliques.</b></p> <p><b>-pathologie préexistante.</b></p> <p><b>-leucémie, cancer.</b></p>	<p>henlé).</p> <p><b>rénale</b></p>	<p>néphrotoxiques.</p> <p>-compétition sur les transporteurs membranaires et accumulation de médicaments au niveau tubulaires.</p> <p>-non solubilité de médicament et précipitation de cristaux intra-tubulaires.</p>
--	-------------------------------------	--

### 2.6.1.3 Concentrations sériques et néphrotoxicité :

Une étude faite par Cimino et al. sur 229 patients cancéreux sous vancomycine seule ou avec un aminoside ( $p < 0.001$ ) montre une relation directe entre la concentration minimale de la vancomycine dans le sérum ( $> 10$  mg/l) et l'augmentation de la créatinine dans leurs sérums. Les patients qui ont une concentration sanguines minimales de la vancomycine supérieure à 10mg/l ont la chance 7.9 fois de développer une néphrotoxicité que les autres ( $p < 0.01$ )(76); l'idée était confirmée par l'étude de Rybak et al. (75)

### 2.6.2 L'ototoxicité :

Elle se présente comme une complication assez importante de la vancomycine.(73)

Le taux d'installation de l'ototoxicité est faible dans les cas où les concentrations sériques de la vancomycine sont inférieurs à 30mg/l.(63)

Les sujets âgés sont les plus concernés par les lésions auditives. Il est recommandé que les fonctions auditives et vestibulaires soient surveillées avant et après le traitement par la vancomycine.il faut aussi éviter dans ce cas l'usage concomitant d'une autre substance ototoxique.(29)

L'ototoxicité représente moins de 5 % de la toxicité de la vancomycine selon les études et est plus fréquente chez l'insuffisant rénal dont le taux sérique de la vancomycine reste supérieur à 80 mg/L.(77)

### 2.6.3 Syndrome de la nuque rouge :

Le syndrome de la nuque rouge connu aussi sous le nom de *red-man syndrome* surviendrait chez plus de 47 % des patients. Il est dû à une libération d'histamine à la suite d'une administration IV rapide.(53)

Il se manifeste par un prurit et un rash érythémateux au niveau de la face, du cou et de la partie supérieure de la torse, qui sont de nature immuno-allergique (54, 78) ;

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Mais leur gravité régresse après la dilution de la molécule et sa lente administration.(78)

### **2.6.4 Hématotoxicité :**

Elle se définit par une neutropénie réversible. (57)

Une étude rétrospective entre 1974-1981 a montré que parmi 100 patients, 2% ont présenté une neutropénie réversible une fois le traitement arrêté.(74)

### **2.6.5 Autres toxicités :**

Plusieurs études soulignent la présence d'autres évènements secondaires type : éruption cutanée, phlébite et fièvre, réversibles à l'arrêt de traitement. (74)

Une administration en IV lente peut prévenir ces effets indésirables(60min en pratique).(54)

## **3. Suivi thérapeutique et pharmacologique:**

Le suivi thérapeutique pharmacologique STP , c'est-à-dire la mesure de la concentration du médicament et l'interprétation de celle-ci au regard des données PK/PD et de tolérance, permet d'optimiser et d'individualiser la posologie.(79)

Historiquement, les dosages sériques d'antibiotiques étaient pratiqués essentiellement dans le but de prévenir la toxicité, notamment rénale de ceux-ci (aminosides et vancomycine).La prise en compte des données PK/PD de ces molécules a conduit à proposer la dose uni quotidienne pour les aminosides, et la perfusion continue pour la vancomycine.(80, 81)

Progressivement, les objectifs des dosages se sont déplacés, d'un souci de prévention de la toxicité, vers un objectif de concentrations sériques garantissant une efficacité antibactérienne. (82)

Le monitoring des concentrations d'antibiotiques (vallée et pic) est une pratique commune en milieu hospitalier et le devient aussi en ambulatoire, tant pour les aminosides que pour les antibiotiques glycopeptidiques (vancomycine).(83, 84)

En général, la mesure de la concentration minimale du médicament est la méthode traditionnelle, simple et pratique de monitoring en routine de nombreux médicaments. D'autres méthodes de monitoring permettent toutefois d'optimiser le suivi thérapeutique des médicaments, en particulier la courbe concentration/temps avec plusieurs ou un nombre limité d'échantillons.(9)

Pour des raisons pratiques évidentes, il est impossible en routine de mesurer les aires sous la courbe des concentrations, ce qui supposerait de multiplier les prélèvements. Ne sont donc utilisables en clinique que les objectifs de pharmacodynamie faisant

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

appel à un seul (ou deux) prélèvement(s) : concentration maximale (C<sub>max</sub>) ou résiduelle (C<sub>min</sub>) pour les antibiotiques administrés en discontinu, concentration à l'équilibre (C) pour les antibiotiques administrés en perfusion continue à débit constant.(82)

Pour une molécule à activité temps-dépendante (glycopeptides), c'est la C<sub>min</sub> qui est prédictive du niveau de bactéricidie. Celle-ci doit être supérieure à la CMI (ou à un multiple de la CMI) pour garantir le caractère permanent de la bactéricidie. (82)

### 3.1 Pourquoi et quand le suivi thérapeutique est-il nécessaire ?

L'utilité du suivi thérapeutique est indéniable pour les médicaments à index thérapeutique étroit, pour lesquels il est essentiel pour vérifier la compliance du patient ou la toxicité du traitement.(83)

L'objectif d'un STP est d'optimiser une thérapie : en augmentant l'efficacité(éviter les sous-dosages ou les surdosages inutiles dans les situations à risques) et/ou en inhibant la toxicité et d'interpréter un échec.(82, 85)

Il est justifié lorsqu'il n'y'a pas une corrélation entre la dose administrée et les concentrations sériques alors qu'il existe toujours une corrélation entre celles-ci et l'effet clinique.(29)

Un index thérapeutique étroit(23), traitement > 7jours, sujet âgé de plus de 65 ans, insuffisance rénale, infections sévères, nouveau-né et jeune enfant, obésité sont des situations dans lesquelles le STP s'impose. Dans tous les cas il peut s'avérer utile.(16)

Il se base sur la clinique du patient :

- Si la fonction rénale est adéquate (CL<sub>créa</sub> >60 ml/min) la mesure de C<sub>min</sub> est suffisante, et le STP se fait au début de TRT et après chaque ajustement de la dose.
- si la fonction rénale ou l'état clinique de patient sont instables, il doit se faire plus fréquemment.(86)

### 3.2 GENTAMICINE

Alors que la prédiction des concentrations résiduelles se fait selon les facteurs du patient ; âge, poids, CL créa, surface corporelle ainsi que la dose administrée (87) et que la pharmacocinétique de la Gentamycine est peu compliquée (une faible fixation protéique, une élimination principalement rénale), les concentrations plasmatiques sont toujours imprévisibles(88), donc un STP de routine de la gentamicine est recommandé avec adaptation posologique formelle.(9)

Les aminosides ont une activité bactéricide concentration-dépendante. Cela implique que leur quotient inhibiteur (donné par le rapport C<sub>max</sub>/CMI) est corrélé à leur effet

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

thérapeutique. Ainsi, un quotient inhibiteur supérieur à 8-10 permet d'assurer une efficacité thérapeutique et de minimiser les risques de sélection de souches résistantes. En revanche la Cmin, considérée comme un témoin précoce de la toxicité, doit être, quel que soit l'aminoside, proche de 0 mg/L.(89)

Kashuba et al. ont montré, avec une étude rétrospective, qu'un rapport Cmax/CMI  $\geq 10$  de gentamicine doit être atteint lors des 48 premières heures de traitement des pneumonies d'origine nosocomiale à bactéries gram-négatif afin d'obtenir une probabilité de réponse thérapeutique de 90 % à J7.(90)

Des concentrations résiduelles de gentamicine supérieures à 2 $\mu$ g/ml prédisposent les patients à un risque accru de néphrotoxicité.(91, 92)

### 3.3 VANCOMYCINE

Le STP de la vancomycine, peu utile chez les patients sans complications, reste recommandé chez certains patients (insuffisants rénaux, infections sévères et/ou multi résistantes, etc.).(93)

Le manque d'évaluations cliniques randomisées ou de données pour soutenir une relation claire entre les concentrations sériques spécifiques et les résultats des patients justifie le STP chez les patients sous vancomycine.(94)

Le STP d'un antibiotique temps-dépendant y compris la vancomycine, vise à assurer l'efficacité du traitement et éviter l'apparition de résistance en ciblant des concentrations résiduelles supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI).(54)

#### **Utilité de la mesure de la concentration résiduelle :**

La concentration minimale Cmin improprement appelée « taux résiduel » (éventuellement entre 6 et 8 heures pour disposer d'une concentration suffisamment élevée pour la modélisation pharmacocinétique), mesurée ou calculée, permet d'évaluer la toxicité et les valeurs élevées favorisant l'accumulation tissulaire, propices à l'apparition d'une néphrotoxicité et d'une ototoxicité.(16)

Un allègement du nombre de prélèvements (vallée et pic) en ce qui concerne les antibiotiques est discuté et certains auteurs estiment que les mesures de la seule concentration minimale de vancomycine (vallée) est suffisante chez des patients ayant une fonction rénale normale.(95)

Toutefois, l'ATSID recommande chez des patients souffrant de pneumopathies nosocomiales présentant des fonctions hépatique et rénale normales une dose initiale de vancomycine de 15 mg/kg/12 h et un suivi des concentrations résiduelles avec une cible de 20 mg/L, reposant sur le constat empirique que les concentrations tissulaires

## SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

pulmonaires sont faibles et sur l'absence de données de toxicité relatives à une exposition résiduelle de l'ordre de 15 à 20 mg/L. Ceci est à rapprocher de l'ancienneté de certaines références et de la nécessité de prendre en compte l'évolution des CMI.(54, 96)

Les études chez l'animal suggèrent une forte association entre les concentrations plasmatiques résiduelles >10 mg/L et un risque plus élevé de néphrotoxicité.(97, 98)

Dans une étude rétrospective portant sur 166 patients atteints d'infections à bactéries à Gram positif, les auteurs ont observé une corrélation entre les concentrations plasmatiques résiduelles et la néphrotoxicité.(99)

Le seuil de cette toxicité est le plus souvent défini par une augmentation de la créatininémie de 50 $\mu$ mol/L par rapport à la valeur initiale.(54)

# PARTIE PRATIQUE

---

## 1. MATERIELS ET METHODES

### 1.1 Type d'étude:

Il s'agit d'une étude descriptive évaluative réalisée en 04 mois (entre le 02 janvier et le 15 mai 2018), qui a porté sur 24 patients hospitalisés au sein de CHU Tlemcen, dans les services suivants: néphrologie, hématologie clinique, cardiologie, infectiologie, traumatologie, UMC-Réanimation et la chirurgie A; traités par la vancomycine (17 patients) ou la gentamicine (7 patients) en perfusion continue (seringue électrique) ou discontinue.

### 1.2 Population de l'étude :

#### 1.2.1 Sujets :

Tout Patient hospitalisé au niveau du CHU de Tlemcen, recevant de la gentamicine ou de la vancomycine par voie parentérale.

#### Critères d'inclusion :

Tout patient hospitalisé au niveau du CHU Tlemcen, traité par vancomycine ou Gentamicine et présentant un facteur de risque.

#### Critères de non inclusion :

- Age < 18 ans

#### Critères de jugement :

- Gentamicinémie ou vancomycinémie
- Créatinine

### 1.2.2 Considérations éthiques :

Chaque patient a été informé sur l'intérêt et les modalités des prélèvements; les résultats et les renseignements personnels étaient utilisés pour des fins scientifiques seulement et la confidentialité de ceux-ci était bien conservée.

### 1.3 Critères de choix du milieu d'étude :

Le CHU de Tlemcen a été choisi comme milieu d'études pour différentes raisons :

- la disponibilité de la population concernée.
- l'accessibilité de milieu d'étude.



## 1.4 Procédures

### 1.4.1 Questionnaires :

La méthode choisie pour la collecte des données était des questionnaires. Une autorisation préalable a été obtenue par les chefs des différents services cliniques pour avoir accès aux dossiers des patients afin d'accomplir les questionnaires.

Une fiche de renseignement fournie par le service de médecine nucléaire, comportant des questions fermées et semi ouvertes traitants : l'identification de patient, les examens cliniques, microbiologiques et biologiques, les traitements associés, les prélèvements et les résultats analytiques, a été remplis par nous-mêmes. **(Voir annexe 01)**

Un questionnaire, contenant des questions : ouvertes, semi-ouvertes et fermées, était destiné aux médecins résidents afin d'évaluer leur utilisation de ces deux antibiotiques. **(Voir annexe 06 et 07)**

### 1.4.2 Prélèvements sanguins et analyses

#### 1.4.2.1 Les prélèvements :

Le dosage de la GM se fait au niveau du plasma ou sérum après la centrifugation du sang.

Des prélèvements sanguins de 2 ml sur tube k3EDTA, dans une veine du pli du coude (du bras opposé au bras perfusé), ont été réalisés par des infirmiers expérimentés afin de doser la concentration résiduelle ou maximale de la vancomycine ou de la gentamicine.

Tous les prélèvements ont été effectués une fois l'équilibre atteint ( $5x T_{1/2}$ ), soit au minimum après 3 jours du début de traitement (ajustement de dose). **(Voir annexe 02)**

**Tableau XVI: conditions préanalytiques de prélèvement.**

<b>Vol min de sérum/plasma nécessaire</b>	2 ml (50 µL).
<b>Contenant</b>	Tube contenant de l'EDTA.
<b>Date et heure particulières ou le prélèvement doit être fait</b>	Cmin : juste avant la perfusion suivante. Cmax : 30 min après la fin de la perfusion.
<b>Renseignements cliniques indispensables</b>	Date de début de traitement (surtout si récent), posologie, traitements associés, signes cliniques d'inefficacité ou de surdosage.
<b>Délai et conditions de température</b>	< 3 h si la température est inférieur à 25°C,

## PARTIE PRATIQUE

<b>d'acheminement de prélèvement</b>	sinon centrifuger et congeler le tube avant transport.
<b>Prétraitement et conservation préanalytiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Centrifuger et séparer le plasma/sérum si le dosage doit être différé.</li> <li>- Conservation entre 2 et 8°C si l'analyse est réalisée dans les 24 h, à -20° si délai &gt; 24h.</li></ul>

Les résultats recueillis ont été comparés aux valeurs cibles, les plus récentes utilisées à l'unité de Toxicologie, service nucléaire au CHU Tlemcen.

### 1.4.2.2 Cut-offs ou retenus-seuil de positivité :

Les valeurs seuils, extraites de la littérature (100) et utilisées au niveau de l'unité de toxicologie :

#### **Gentamicine :**

Taux résiduels (mg/L) : <0.5

Pic plasmatique (mg/L) : [30-40]

#### **Vancomycine**

Taux résiduels (µg/ml) : [5-20].

Pic plasmatique (µg /ml) : [20-40].

Concentration circulante (seringue électrique) (µg /ml) : [20-30].

Concentration toxique (µg /ml): > 40.

### 1.4.2.3 Méthodes analytiques :

Les concentrations maximales et résiduelles de la vancomycine et de la gentamicine ont été dosées, au niveau du service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen, par une méthode immuno-enzymatique EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) grâce à l'automate SIEMENS-VIVA E.



Figure 5 : appareil Viva.E® Siemens.

### 1.4.2.3.1 Principe de dosage :

Il s'agit d'une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse quantitative des composés spécifiques dans les liquides biologiques. Le test est basé sur la compétition entre le médicament dans l'échantillon et le médicament marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) pour occuper le site de liaison des anticorps.

L'activité enzymatique diminue lors de la liaison avec l'anticorps ; par conséquent, la concentration du médicament dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique. L'enzyme activée convertit le nicotinamide adénine dinucléotide oxydé (NAD) en (NADH), ce qui entraîne une modification de l'absorbance qui peut être mesurée par spectrophotométrie. La G6P-DH sérique endogène ne perturbe pas le dosage puisque la coenzyme n'est produite que par l'enzyme d'origine bactérienne (leuconostoc méésentéroïdes) utilisée dans le test.

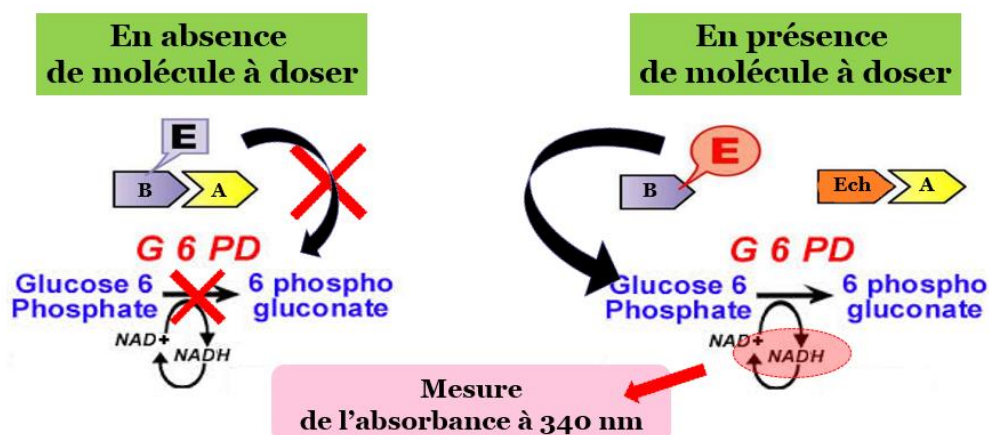


Figure 6 : principe d'analyse par méthode EMIT.

### 1.4.2.3.2 Protocole opératoire :

#### ➤ Calibrage :

- Recalibrer l'automate à chaque fois qu'un lot de réactifs est utilisé ou en fonction des résultats des contrôles.
- Avant l'utilisation il faut établir une courbe d'étalonnage et un contrôle.
- Même si on utilise le même lot, plusieurs calibrations peuvent être nécessaires en fonction de la courbe d'étalonnage.

#### ➤ Contrôle de la qualité :

Aussi appelé TDM, consiste à Valider l'étalonnage en dosant des contrôles à concentrations multiples (0, 0.6, 2, 4, 6 et 10) et s'assurer que les résultats des contrôles se trouvent dans les limites acceptables définies par le laboratoire.

#### ❖ Gentamicine :

- Courbe d'étalonnage :

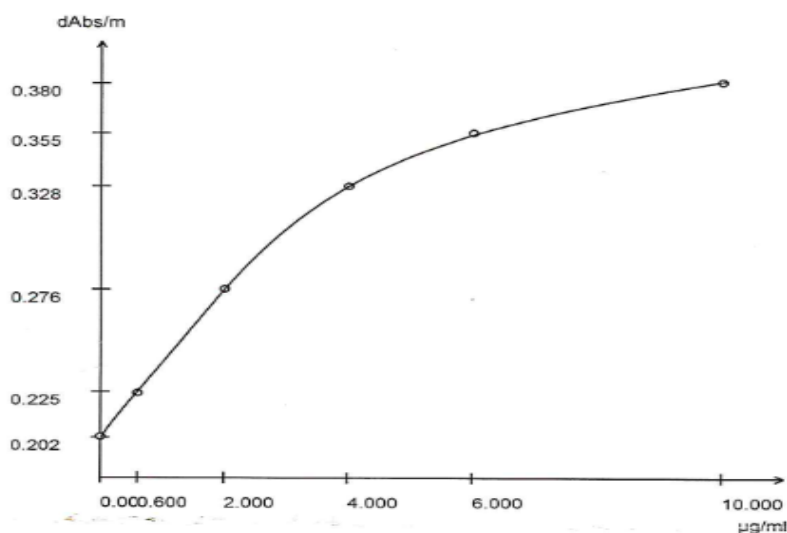


Figure 7 : Courbe d'étalonnage de la gentamicine dans l'unité de toxicologie.

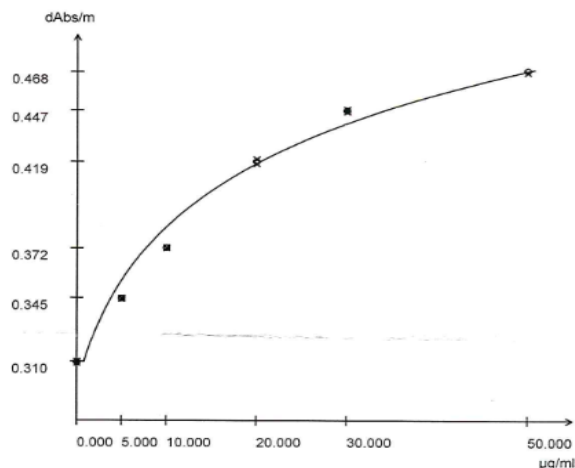
- Contrôle :

Tableau XVII : contrôles utilisés pour le dosage de la gentamicine.

Contrôles	TDM1	TDM2	TDM3
Gentamicine (µg/ml)	2.9	4.8	6.6
Intervalle de confiance (IC)	2.55 – 3.60	4.78 – 6.96	6.03 – 9.24
Cible	3.08	5.88	7.63

❖ **Vancomycine :**

- Courbe d'étalonnage :



**Figure 8: Courbe d'étalonnage de la vancomycine dans l'unité de toxicologie.**

- Contrôle :

**Tableau XVIII: contrôles utilisés pour le dosage de la vancomycine.**

Contrôles	TDM1	TDM2	TDM3
<b>Vancomycine (µg/ml)</b>	12.07	33.35	> 50
<b>Intervalle de confiance (IC)</b>	8.09 – 13.70	29.6 - 37.6	/
<b>Cible</b>	11.30	33.60	/

**1.5 Analyse et exploitation des données :**

Le recueil et l'analyse des données ont été traités par EXCEL version 2010, SPSS IMB statistics 22 et Mini tab18.

## 2. RESULTATS

❖ Gentamicine :

### 2.1 Caractéristiques de la population d'étude :

Notre population est constituée de 7 patients dont 6 hommes (85,71%) et 1 femme (14,28%) l'âge moyen est de  $31 \pm 4,98$  ans; la médiane est de 23 ans (extrêmes : 19 et 52 ans).

Le poids moyen était de  $76,71 \pm 4,98$  Kg, avec une médiane de 70 kg (extrêmes 63 et 95 kg).

**Tableau XIX : Les caractéristiques de la population étudiée.**

N°	Service	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Taille (cm)	IMC (kg/cm <sup>2</sup> )	Maladies traitées	Maladies associées
1	Chirurgie A	H	43	90	180	27.77	Sepsis	Occlusion intestinale
2	Réanimation	H	23	70	170	24.22	Infection suite à un polytraumatisme	/
3	Réanimation	H	21	68	170	23.59	Infection suite à un polytraumatisme	/
4	OTR	H	19	65	167	23.3	Sepsis pariétal	/
5	Infectiologie	F	52	95	162	36.99	Erésipèle compliquée	/
6	OTR	H	38	86	170	29.75	Polytraumatisme suite à une AVP	Pseudarthrose fémoral
7	Hémato	H	21	63	175	20.57	Infection	Diabète Aplasia médullaire

### 2.2 Gentamicinémie :

**2.2.1 Doses, fréquences d'administration et résultats de dosage :**

La Gentamicine était administrée sous forme discontinue chez tous les patients.

La dose quotidienne moyenne administrée dans notre population était de  $122,9 \pm 15,4$  mg, la médiane était de 120 (extrêmes: 60 et 160 mg).

La moyenne des taux résiduels était de  $0,574 \pm 0,228$  ug/ml, la médiane de 0,3 ug/ml (extrêmes: 0,3 et 1,93  $\mu$ g /ml).

La moyenne des taux plasmatiques était de  $4,631 \pm 0,736$  ug/ml, la médiane de 4,56 ug/ml (extrêmes : 2,27 et 7,36  $\mu$ g /ml).

**Tableau XX : la dose administrée pour chaque patient, la fréquence d'administration et les résultats de la Gentamicinémie.**

N°	Dose administrée (mg)	Fréquence	PS ( $\mu$ g /ml)	TR ( $\mu$ g /ml)	Indications
1	80	24h	PS <sub>0</sub> <0,3	TR <sub>0</sub> =0,3	En prophylaxie
	80	24h	PS <sub>1</sub> =3,32	TR <sub>1</sub> =0,3	
	80	24h	PS <sub>2</sub> =7,61	/	
2	160	24h	PS <sub>0</sub> =0,29	TR <sub>0</sub> =0,3	Traitement
	160	24h	PS <sub>1</sub> =3,57	/	
3	160	24h	PS <sub>0</sub> =6,78	TR <sub>0</sub> =0,35	Traitement
	160	24h	PS <sub>1</sub> =7,19	TR <sub>1</sub> =0,47	
4	160	24h	PS <sub>0</sub> =7,20	TR <sub>0</sub> =<0,3	Traitement d'infection
	160	24h	PS <sub>1</sub> =7,53	TR <sub>1</sub> =0,3	
5	120	24h	PS <sub>0</sub> =4,54	TR <sub>0</sub> =0,47	Traitement d'infection
	120	24h	PS <sub>1</sub> =4,93	TR <sub>2</sub> =0,49	
6	160	24h	PS <sub>2</sub> =4,50	TR <sub>0</sub> =0,3	En prophylaxie
	160	24h	PS <sub>1</sub> =4,62	TR <sub>2</sub> =<0,3	

## PARTIE PRATIQUE

7	120	24h	PS <sub>1</sub> =2,27	TR <sub>0</sub> =0,3	Traitement
	120	24h	PS <sub>2</sub> =3,02	TR <sub>1</sub> <0,3	

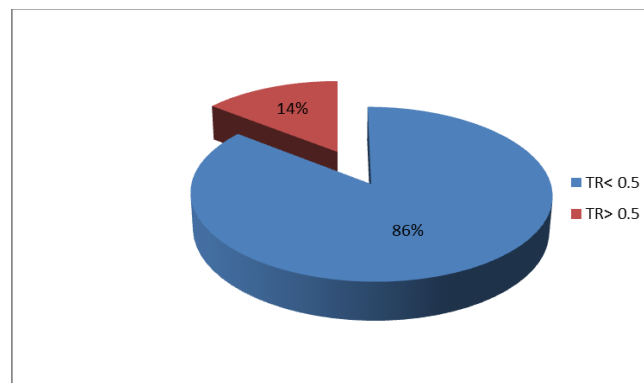
TR : taux résiduel (prélevé 5min avant l'injection) ; PS : pic sérique (prélevé 30 min après injection).

### 2.2.2 Répartition des résultats :

**Remarque :** Le suivi de la totalité des patients a été fait selon notre demande seulement.

**Tableau XXI : comparaison des taux plasmatiques de la gentamicine aux intervalles visés.**

	Concentration	Nombre
<b>Concentration résiduelle (µg /ml) &lt; 0.5</b>	< 0.5	6
	> 0.5	1
<b>Concentration maximale (µg /ml) 30-40</b>	<30	7
	30-40	0
	>40	0



**Figure 9 : Répartition des taux résiduels de la Gentamicine.**



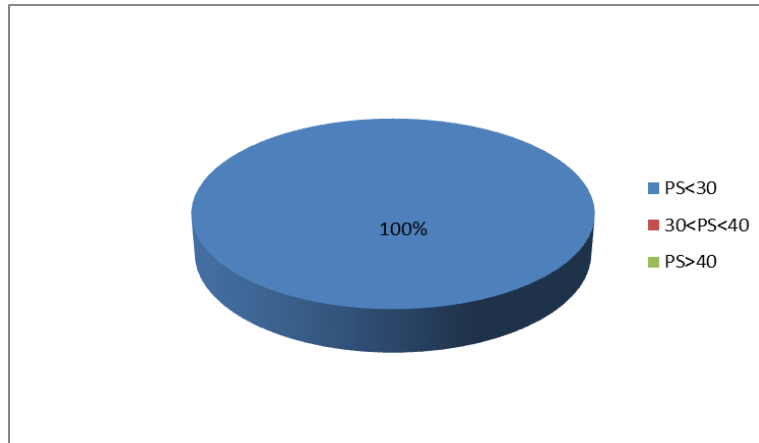
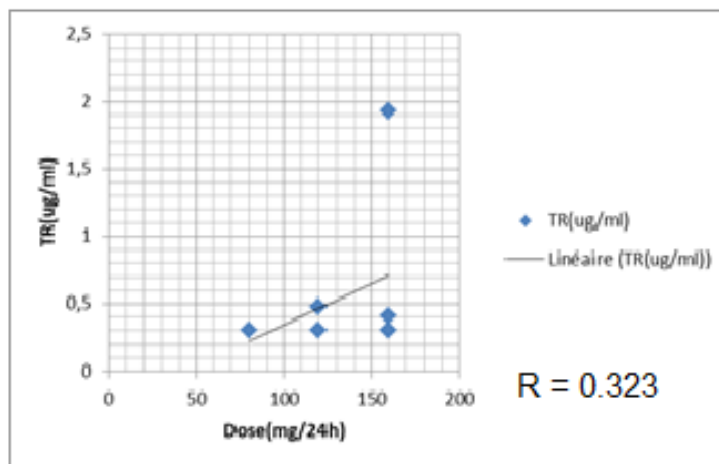


Figure 10 : Répartition des pics sériques de la Gentamicine.

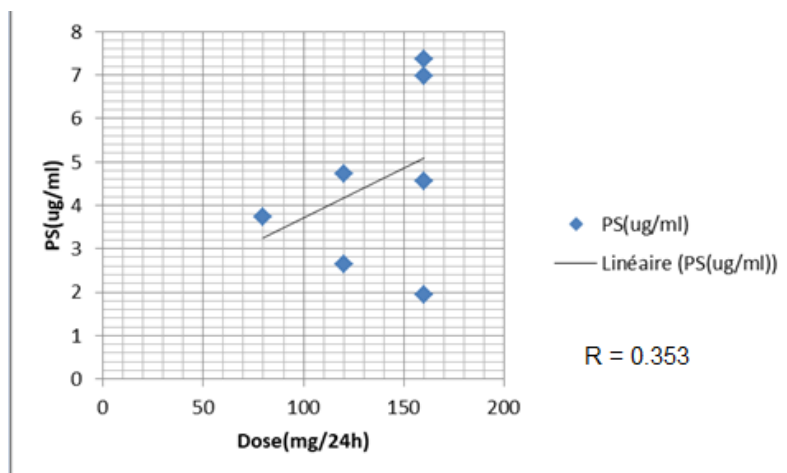
### 2.2.3 Corrélation entre les doses de la gentamicine et ses taux plasmatiques :



R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0.7 et 1, modérée entre 0.7 et 0.3 et faible ou insignifiante au-dessous de 0.3)

Figure 11 : Corrélation entre les doses de la gentamicine et les taux résiduels.

## PARTIE PRATIQUE



R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0.7 et 1, modérée entre 0.7 et 0.3 et faible ou insignifiante au-dessous de 0.3)

**Figure 12 : Corrélation entre les doses de la gentamicine et les pics plasmatiques.**

### 2.3 Médicaments néphrotoxiques associés :

**Tableau XXII : traitement néphrotoxique associé à la gentamicine.**

TRT néphrotoxique	N° patient
Colimycine®( Colistine)	02

**Remarque :** les patients dont le numéro n'est pas mentionné n'ont aucun TRT néphrotoxiques associés.

### 2.4 Résultats des paramètres biologiques des patients :

**Tableau XXIII : Résultats des paramètres biologiques des patients.**

Paramètre		1	2	3	4	5	6	7
N°								
Urée (g/l)		0,13g/l	0,2g/l	0,25g/l	0,29	0,20	0,31	/
Créatinine (mg/dl)	Créa avant	0,81	0,7	0,58	0,73	1,08	0,66	0,74

PARTIE PRATIQUE

	Créa après	0,815	0,71	0,6	0,74	1,12	0,7	0,8
<b>Albumine (g/l)</b>		39,8	30	29,20	37,10	28	25,89	39,4
<b>TG (g/l)</b>		1,34	1,2	/	/	1,17	1,20	/
<b>Glycémie (g/l)</b>		1,20	1,30	1,38	10,26	1,70	0,96	1,82
<b>Ca (meq/l)</b>		1,3	1,24	/	/	/	/	/
<b>Na (meq/l)</b>		142	132,9	/	/	/	/	/
<b>K (meq/l)</b>		4,09	3,9	/	/	/	/	/
<b>Cl (meq/l)</b>		/	95	/	/	/	/	/
<b>Hb (g/dl)</b>		10,8	14,8	13,4	13,4	12,8	15,7	
<b>Ht (%)</b>		31	30,1 37,2	32,72	32,25	32	31,3	/
<b>GR.10<sup>6</sup></b>		4,5	3,30	5,07	4,82	4,9	5,5	0,6
<b>GB.10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>		6	16,4	11,8	7,72	5	11	1,2
<b>Plt.10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>		92	195	283	228	287	257	0

Variable	N	N*	Moyenne	EcTyp	Minimum	Médiane	Maximum
*Urée (g/l)	6	0	0,23	0,0666	0,13	0,225	0,31

PARTIE PRATIQUE

créa I (mg/dl)	7	0	0,7571	0,1592	0,58	0,73	1,08
créa II (mg/dl)	7	0	0,7836	0,1645	0,6	0,74	1,12
CLcré I (ml/min)	6	1	128,2	29	76,4	142,9	148,7
CLcré II (ml/min)	6	1	123,1	27,7	73,3	132,1	146,3
Age (ans)	7	0	31	13,18	19	23	52
Albumine (g/l)	7	0	32,77	5,81	25,89	30	39,8
Glycémie (g/l)	7	0	1,341	0,308	0,96	1,26	1,82
Ca (meq/l)	1	1	1,24	*	1,24	1,24	1,24
Na (meq/l)	1	1	132,9	*	132,9	132,9	132,9
K (meq/l)	1	1	3,9	*	3,9	3,9	3,9
Cl (meq/l)	1	1	95	*	95	95	95
Hb (g/dl)	6	0	13,542	1,976	9,9	13,875	15,7
Ht(%)	6	0	32,153	0,965	31	32,125	33,65
GR.10 <sup>6</sup>	1	1	5070000	*	5070000	5070000	5070000
GB.10 <sup>3</sup>	5	1	7174	5421	772	6500	14100
Plt.10 <sup>3</sup>	7	0	191714	107780	0	228000	287000

**Tableau XXIV : la moyenne, la médiane, l'écart-type et les extrêmes de chaque paramètre biologique.**

N : nombre des valeurs présentes, N\* : nombre des valeurs manquantes.

I : avant TRT, II : après TRT.

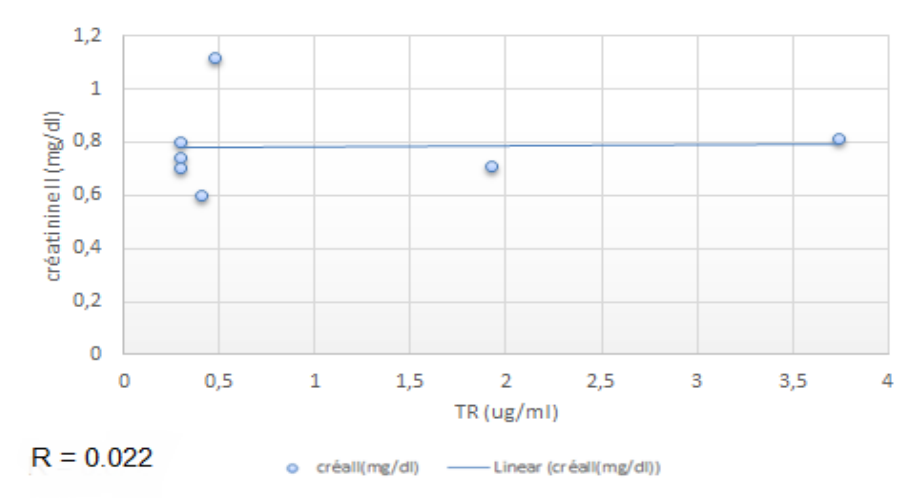
## 2.5 Corrélation entre la clairance de la créatinine et les taux plasmatiques de la gentamicine :

**Tableau XXV : créatinine, clairance et taux plasmatiques de la gentamicine.**

N	Créatinine I (mg/dl)	Créatinine II (mg/dl)	Clairance de la créatinine I (ml/min)	Clairance de la créatinine II (ml/min)	TR (µg/ml)	PS (µg/ml)
1	0,81	0,815	110,67	109,86	0,3	3,74
2	0,70	0,71	148,72	146,3	1,93	1,93
3	0,58	0,6	148,27	142,57	0,41	6,98
4	0,73	0,74	147,29	145	0,3	7,36
5	1,08	1,12	76,40	73,26	0,48	4,73
6	0,66	0,7	143,74	134,31	0,3	4,56
7	0,74	0,8	142,08	129,86	0,3	2,64

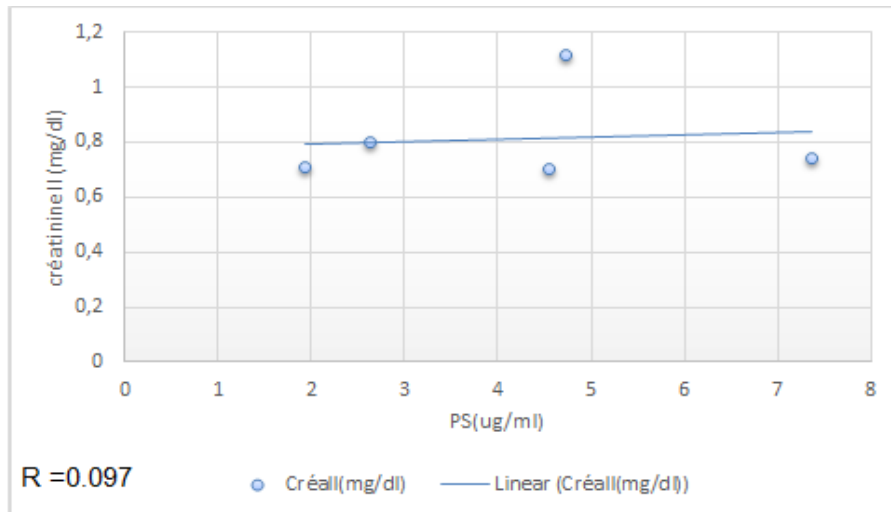
I : avant TRT, II : après TRT.

**N.B :** La clairance de la créatinine a été calculée par la formule MDRD simplifiée.  
(Voir annexe 04)



**Figure 13 :** corrélation des taux de créatinine II (après TRT) avec les TR.

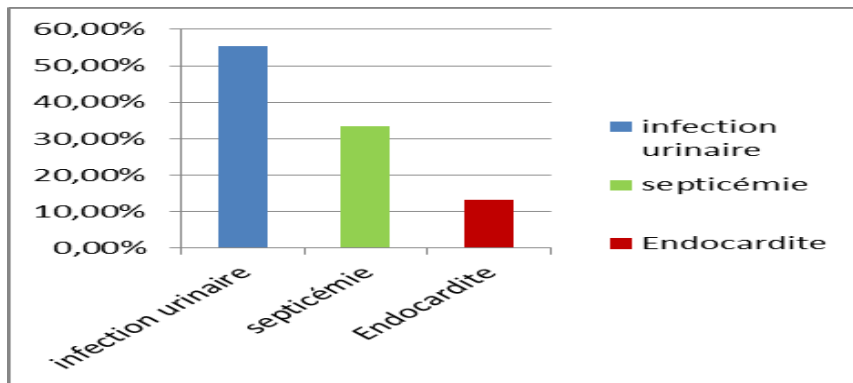
## PARTIE PRATIQUE



**Figure 14 :** corrélation des taux de créatinine II (après TRT) avec les PS.

### 2.6 Résultats du questionnaire délivré aux médecins :

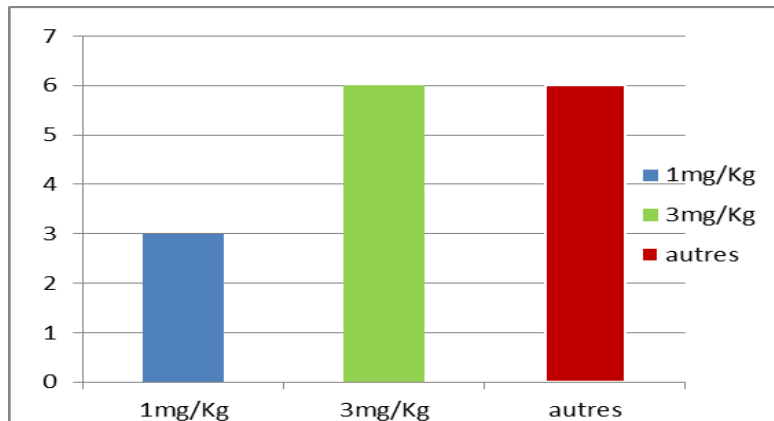
QUESTION 01 :



**Figure 15 :** Répartition selon le critère de choix de la gentamicine.

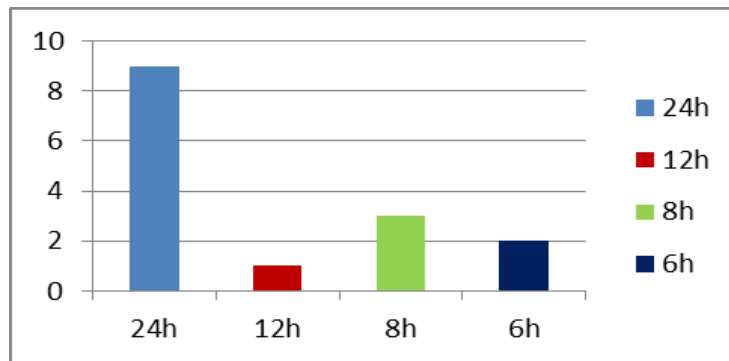
## PARTIE PRATIQUE

QUESTION 02 :



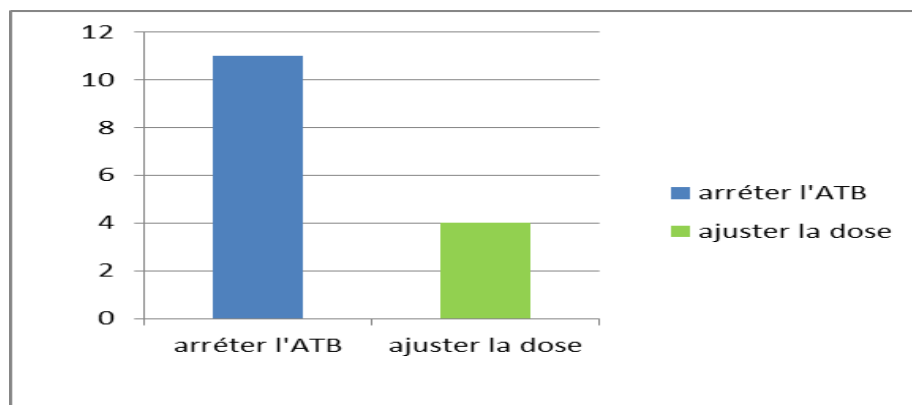
**Figure 16 : Répartition selon la dose recommandée de gentamicine.**

QUESTION 03 :



**Figure 17 : Répartition du rythme de l'administration de la gentamicine.**

QUESTION 04 :



**Figure 18 : Répartition selon la conduite à tenir en cas d'inefficacité thérapeutique.**

QUESTION 08 :

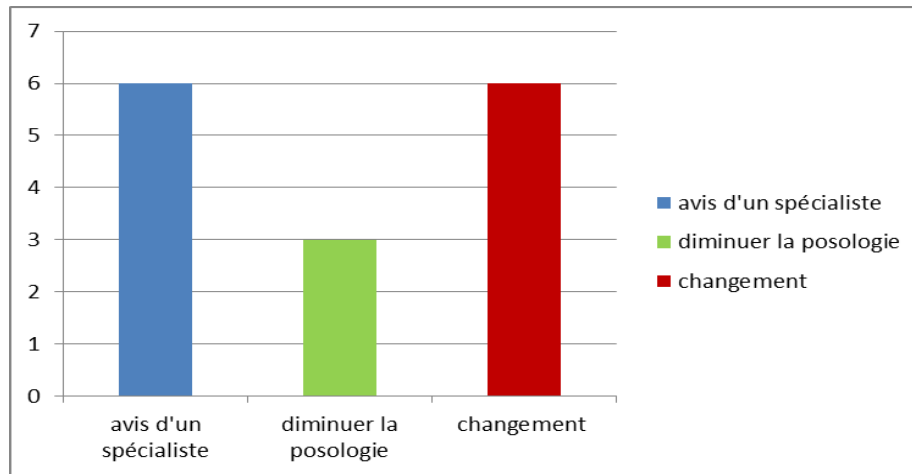


Figure 19 : Répartition selon la conduite à tenir en cas d'effets secondaires.

QUESTION 09 :

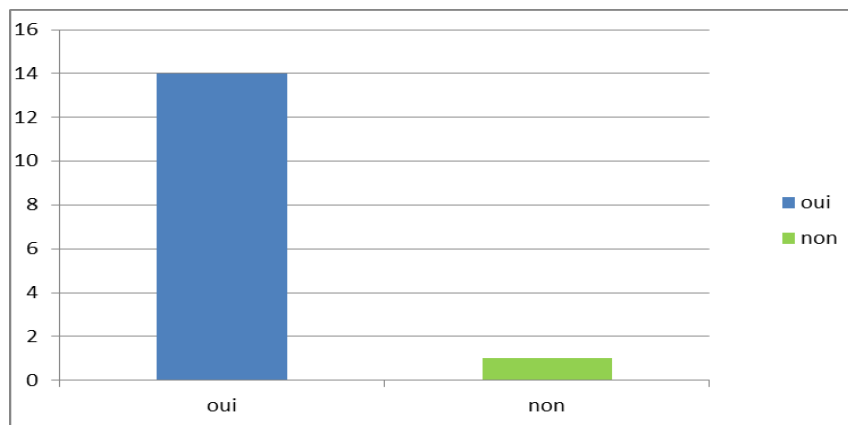


Figure 20 : Nombre de résidents ayant une idée sur le labo ou s'effectue le dosage de la gentamicine.

❖ Vancomycine :

2.7 Caractéristiques de la population d'étude :

Notre population d'étude était constituée de 17 patients dont 7 hommes (41,17%) et 10 femmes (58,82%) avec un sexe ratio de 0.7. L'âge moyen est de  $51,06 \pm 4,71$  ans; la médiane est de 54ans (extrêmes 21 et 82ans).

Le poids moyen est de  $64.41 \text{ kg} \pm 2.69$  ; la médiane est de 64 kg (extrêmes 53 kg et 90kg).

Parmi les 17 patients : 9patients (52,94%) prenaient leurs traitements par perfusion continue (seringue électrique) et 8 patients (47,06%) par perfusion discontinue.



**Tableau XXVI : Caractéristiques de la population étudiée.**

N°	Service d'hospitalisation	Sexe	Age (ans)	Poids (kg)	Maladies traitées	Maladies associées
1	Néphrologie	H	54	57	Péritonite médicale	IRC/ HTA
2	Néphrologie	H	24	70	Péritonite	IRC
3	Néphrologie	F	22	52	Péritonite	IRC
4	Hématologie	F	62	62	Sepsis	LAM
5	Hématologie	H	51	86	Sepsis	LAM
06	Hématologie	F	58	90	Sepsis	LAM
7	Hématologie	F	70	65	Sepsis	LAM
8	Hématologie	F	61	66	Sepsis	LAM
9	Hématologie	H	40	62	Sepsis	LAM
10	Réanimation	H	40	74	Sepsis	Polytraumatisme
11	Cardiologie	F	82	56	Endocardite	/
12	Hématologie	H	21	54	Sepsis	Aplasie médullaire
13	Chirurgie A	H	62	52	Infection	Cancer digestif
14	Réanimation	F	24	52	Sepsis	Polytraumatisme
15	Hématologie	F	53	68	Sepsis	LAM
16	Hématologie	F	74	64	Sepsis	LAM
17	Hématologie	F	70	65	Sepsis	LLC

## 2.8 Vancomycinémie :

### 2.8.1 Posologies, fréquences d'administration et résultats de dosage :

La vancomycine était administrée sous forme continue et discontinue.

## PARTIE PRATIQUE

La posologie quotidienne moyenne administrée dans notre population était de  $1.963 \pm 0,324$  g/jr ; la médiane de 2g/jr (extrêmes: 0.125 et 4g/jr).

La moyenne des taux résiduels obtenus était de  $16.29 \pm 4.45$  ug/ml; la médiane de 15,16ug/ml (extrêmes: 0.29 et 51ug/ml).

La moyenne des pics plasmatiques était de  $31.75 \pm 5.67$  µg /ml ; la médiane est de 39.95 (extrêmes : 27 et 51 µg /ml).

La moyenne des concentrations obtenues en cas de perfusion continue (seringue électrique) était de  $17.85 \pm 1,67$  µg /ml; la médiane de 16.58 µg /ml (extrêmes : 2 et 40 µg /ml).

**Tableau XXVII: Posologie, fréquence et résultats de vancomycinémie des patients.**

N°	Posologie (g) et fréquence d'administration (j)	TR (µg /ml)	PS (µg /ml)	C (µg /ml)
1	01g/4jrs	TR0 = >50	PS1 = >50	/
	01g/7 jrs	TR2=26.63 TR4= 15.43 TR6= 13.66	PS3=48.70 PS5=46,68	/
2	02g /4jrs	TR=26.45	PS=46.66	/
3	500 mg / 4j	15.16	39.95	/
4	01g/24h	/	/	C1=<2
	03g/24h	/	/	C2=13.52 C3= 22.5
5	2.5g/24h	/	/	C1=6.83 C2=10.36 C3=10.80

PARTIE PRATIQUE

				C4=16.58
<b>6</b>	2g/jr pdt 8 jrs	/	/	C1=14.58 C2=16.66 C3=17.63
	4g/jr			C4=27.46
<b>7</b>	500mg/ 8h	/	/	C1 =15.66
	2g /24h	/	/	C2= 26.9
<b>8</b>	03g/24h	/	/	C3=28.04
<b>9</b>	2.5g/24h	/	/	9.57
<b>10</b>	01g/12h IV	TR1=3.37	PS1=8.33 PS2= >50	/
<b>11</b>	01g/24h	/	/	C <sub>1</sub> =16,31 C <sub>2</sub> =18,08
<b>12</b>	01/24h	TR1=<0.3	PS1= 2.27	/
		TR2=3.91	PS2=15.60	
<b>13</b>	0.5/12h	TR =19.85	PS =22.65	/
<b>14</b>	01g/12h IV	3.45	16.42	/
<b>15</b>	2,5 g PSE	/	/	C <sub>1</sub> =4.82 C <sub>2</sub> =11.41
	4.5 g PSE	/	/	C <sub>3</sub> =40
	4 g PSE	/	/	C <sub>4</sub> =18.80
<b>16</b>	4g/24h			C1 =32.41
	3g/24h			C2= 15.11 C3=13.52
	4g/24h	/	/	C4= 23.87

## PARTIE PRATIQUE

				C5= 25.83
17	2g/ 24 h PSE	/	/	C=22.53

TR : taux résiduel (prélevé juste avant l'injection) ; PS : pic sérique (prélevé 30 min après injection) ; C : concentration circulante (administration par seringue électrique : prélèvement à n'importe quel moment) ; PSE : perfusion en seringue électrique.

**Remarque:** La numérotation correspond à l'ordre chronologique des prélèvements.

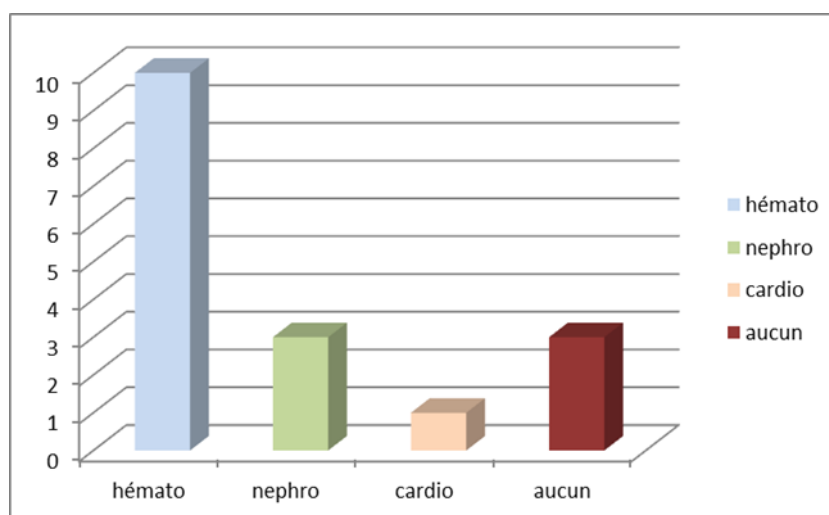
### 2.8.2 Répartition des résultats :

Le suivi était systématiquement demandé par le service chez seulement 13 patients parmi 17, indiqués dans le tableau ci-dessous :

**Tableau XXVIII :** services demandeurs du STP de la vancomycine.

Services demandeurs	Nombre des patients
Hématologie clinique	10
Néphrologie	03
Cardiologie	01

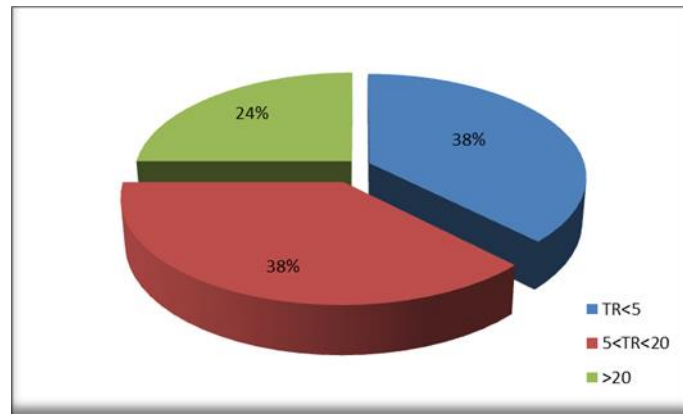
**Remarque :** Le suivi des 4 patients, non mentionnés dans le tableau, a été fait selon notre demande.



**Figure 21 :** services demandeurs du STP de la gentamicine.

**Tableau XXIX : comparaison des taux de la vancomycinémie aux valeurs visées.**

	Concentration	Nombre
<b>Concentration résiduelle (µg /ml) (5-20)</b>	<5	3
	5-20	3
	>20	2
<b>Concentration maximale (µg /ml) (20-40)</b>	<20	3
	20-40	3
	>40	2
<b>Concentration circulante (seringue électrique) (µg /ml) (20-40)</b>	<20	3
	20-30	6
	>40	0



**Figure 22: Répartition des taux résiduels de la vancomycine.**

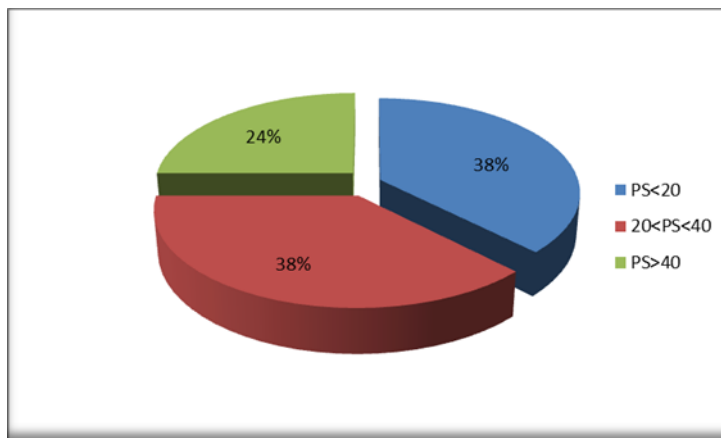


Figure 23 : Répartition des taux sériques de la vancomycine.

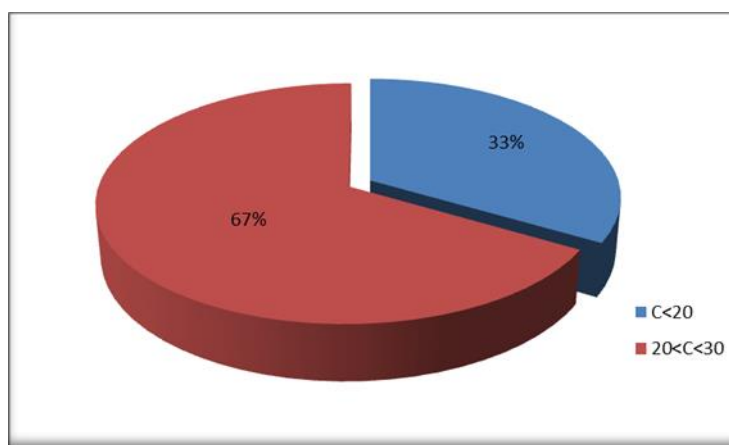


Figure 24 : Répartition des concentrations circulantes (seringue électrique) de la vancomycine.

### 2.8.3 Corrélation des doses de la vancomycine et ses taux plasmatiques :

Identifiant du patient	Corrélation dose-TR	Corrélation dose-PS	Corrélation dose-concentration sérique
01	R = 0.942	0.886	/
04	/	/	R = 0.899
06	/	/	R = 0.975

## PARTIE PRATIQUE

07	/	/	R = 1
15			R = 0.901

R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0.7 et 1, modérée entre 0.7 et 0.3 et faible ou insignifiante au-dessous de 0.3)

**Remarque :** pour les patients non mentionnés dans le tableau ci-dessus le calcul de R n'était pas possible.

### 2.9 Médicaments néphrotoxiques associés :

**Tableau XXX:traitements néphrotoxiques associés à la vancomycine.**

TRT néphrotoxique	Nombre des patients	Identifiant du patient
Colimycine®( Colistine)	1	14
Cancidas® (caspofungine)	1	17
Gentalline® (Gentamicine)	2	02, 11
Aciclovir® (Asiclovir)	2	04, 17
Amiklin® (amikacine)	4	05, 06, 15 ,16

**Remarque :** les patients dont le numéro n'est pas mentionné n'ont aucun TRT néphrotoxiques associés.

### 2.10 Résultats des paramètres biologiques des patients :

**Tableau XXXI : paramètres biologiques des patients.**

PARTIE PRATIQUE

Paramètre/N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	
<b>Urée (g/L)</b>	0.97	1.135	1.05	0.13	0.43	0.81	1.12	0.52	0.40	0.38	1.65	2.6	2.5	2.39	1.44	0.22	0.16	
<b>Créatinine (mg/dl)</b>	Créa I	8.53	14.93	8.10	0.76	1,02	0.9	0.188	0.90	0.8	0,2	0,92	0.455	0,9	0.465	0,68	0.846	0,95
	Créa II	8,48	/	/	0,83	0,76	0,63	0,206	0,92	0,84	0,92	1,13	0,414	1,018	0,423	0,5	/	1,2
<b>Albumine (g/L)</b>	33.5	36.7	35	39.8	27.6	29.2	/	28.6	38.2	39	/	/	35.4	/	/	/	/	
<b>TG (g/L)</b>	1.09	2.49	0.41	0.97	1.18	0.74	1.27	/	1.3	2.4	1.71	/	1.92	/	/	1.43	1.86	
<b>Glycémie (mg/L)</b>	6.5	5.5	5.30	1.19	1.54	1.64	/	/	1.3	2.13	1.78	/	4.5	1.68	0.74	1.55	/	
<b>Ca (mmol/L)</b>	2.06	2.27	2.50	2.15	2.05	/	0.7	/	/	3.68	2	/	2.125	/	9.5	4.5	1.02	
<b>Na (meq/L)</b>	/	/	/	142	126.4	137.4	145	/	136	137	134	/	138	158	/	138	144	
<b>K (meq/L)</b>	/	/	/	4.09	3.02	3.46	2.38	/	3.50	3.66	3.5	/	3.5	2.7	/	3.3	1.6	
<b>CL</b>	/	/	/	/	/	/	115	/	/	/	106	/	/	119	/	105	/	



PARTIE PRATIQUE

<b>(meq/L)</b>																	
<b>Hb (g/dl)</b>	8.2	10.9	6.7	9.95	8.1	10.95	10.2	/	8.86	8.9	9.6	/	11	8.67	7.33	9.56	9.2
<b>Ht (%)</b>	22	31.7	21.4	19.9	22.15	/	29.34	/	/	25.2	32.45	/	32.7	22	23.15	29.8	25.65
<b>GR. 10<sup>6</sup>/mm<sup>3</sup></b>	3.33	3.62	2.7	2.99	1.97	/	2.27	/	/	3.71	3.65	/	/	2.76	2.34	3.47	2.9
<b>GB. 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	5.95	9.80	4.8	8.3	2.04	36.3	8.85	/	57.63	8.9	7.14	/	13.28	14.3	24.42	19.6	5.73
<b>Plaquette s .10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></b>	200	259	207	52.5	14	28.5	157	/	28.26	423	439	/	305	149	54.5	117	61.66

## 2.11 Corrélation des taux de la créatinine et les taux plasmatiques de la vancomycine :

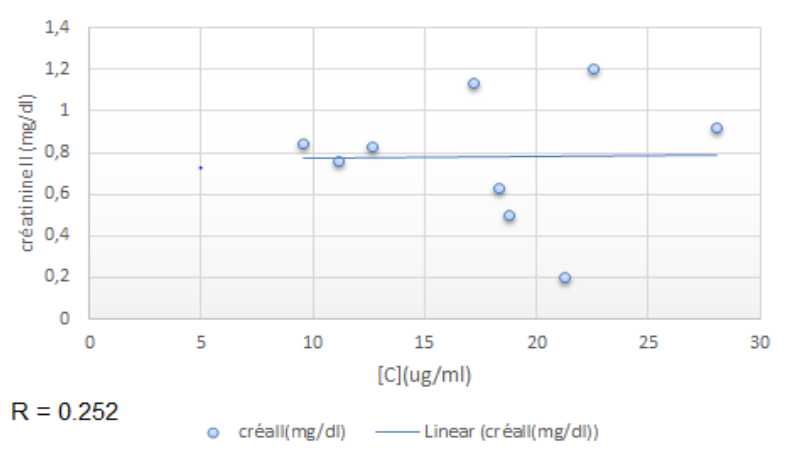
**Tableau XXXII : corrélation des taux plasmatiques de la vancomycine avec les taux de créatinine.**

N°	Créatinine I	Créatinine II	Clairance de la créatinine I	Clairance de la créatinine II	TR	PS	Concentration continue (seringue électrique)
1	8,53	8,48	6,98	7,03	26,43	48,46	/
2	14,93	/	4,31	/	26,45	46,66	/
3	8,10	/	6,60	/	15,16	39,95	/
4	0,76	0,83	82,06	74,12	/	/	12,67
5	1,02	0,76	81,93	115,06	/	/	11,14
6	0,9	0,63	68,43	103,28	/	/	18,33
7	0,188	0,206	401,35	361,16	/	/	21,28
8	0,9	0,92	110,64	107,87	/	/	28,04
9.	0,8	0,84	138,09	130,53	/	/	9,57
10	0,2	0,92	192,46	117,52	3,37	29,16	/
11	0,92	1,13	62,19	49,05	/	/	17,19
12	0,455	0,414	249,05	336,61	2,10	8,93	/
13	0,9	1,018	90,99	78,93	19,85	22,65	/
14	0,465	0,423	175,40	195,64	3,45	16,42	/
15	0,68	0,50	96,31	137,34	/	/	18,75
16	0,846	/	69,95	/	/	/	22,14
17	0,95	1,2	61,88	47,26	/	/	22,53

Créatinine I : avant TRT ; Créatinine II : après TRT.

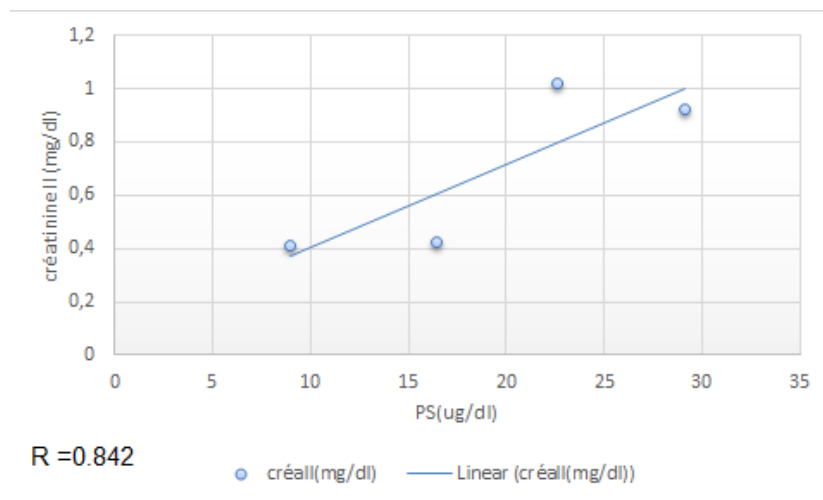
## PARTIE PRATIQUE

**N.B :** La clairance de la créatinine a été calculée par la formule MDRD simplifiée.  
**(Voir annexe 04)**



R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0.7 et 1, modérée entre 0.7 et 0.3 et faible ou insignifiante au-dessous de 0.3)

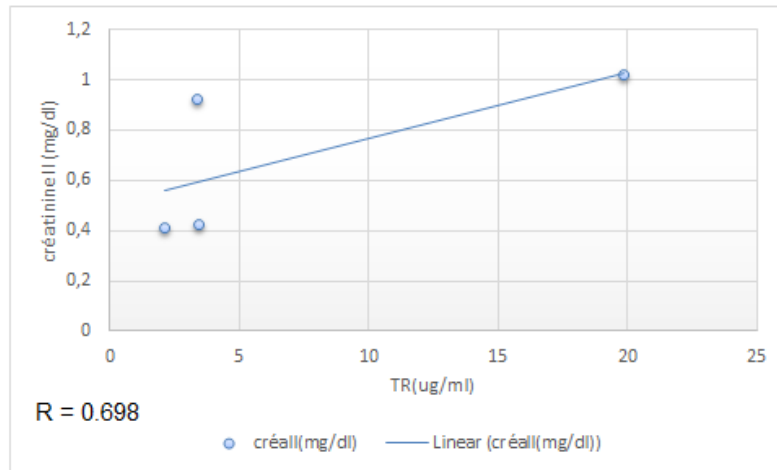
**Figure 25 :** corrélation des taux de créatinine II (après TRT) avec les concentrations plasmatiques circulantes (seringue électrique).



R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0.7 et 1, modérée entre 0.7 et 0.3 et faible ou insignifiante au-dessous de 0.3)

**Figure 26 :** corrélation des taux de créatinine II (après TRT) avec les PS.

## PARTIE PRATIQUE



R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0.7 et 1, modérée entre 0.3 et 0.7 et faible ou insignifiante au-dessous de 0.3)

**Figure 27** : corrélation des taux de créatinine II (après TRT) avec les TR.

**Tableau XXXIII** : la moyenne, l'écart type, la médiane et les extrêmes des paramètres biologiques de chaque patient.

Variable	N	N *	Moyenn e	Ecart Type	Médian e	Minimu m	Maximu m
Urée (g/l)	17	0	0,99441	0,848911	0,81	0,13	0,81
Créatinine I	17	0	2,72	4,29	0,9	0,46	14,93
Créatinine II	17	0	1,305	2,085	0,835	0,206	8,48
Albumine	10	7	34 ,3	4,46019	35,2	27,6	39,8
Triglycéride	13	4	1,4438	0,61333	1 ,3	0,41	2,49
glycémie	13	4	2,71923	1,965543	1,68	0,74	6,5
Taux de calcium	12	5	2,8796	2,31705	2,1375	0,7	9,5
Taux de sodium	11	6	139,6182	7,92538	138	126,4	158

## PARTIE PRATIQUE

<b>Taux de potassium</b>	11	6	3,1555	0,69601	3,46	1,6	4,09
<b>Taux de chlore</b>	4	13	111,25	6,84957	110,5	105	119
<b>Taux d'hémoglobine</b>	13	4	25,2646	1,29524	9,2	6,7	11
<b>Taux d'hématocrite</b>	13	4	25,2646	5,88377	25,2	12,4	32,7
<b>Les globules rouges</b>	12	5	2,9758	0,58937	2,945	1,97	3,71
<b>Les globules blancs</b>	15	2	15,136	14,71795	8,9	2,04	57,63
<b>Taux des plaquettes</b>	15	2	166,3613	139,21667	149	14	439

N : nombre des valeurs présentes, N\* : nombre des valeurs manquantes.

### 2.12 Résultats du questionnaire délivré aux médecins :

QUESTION 01 :

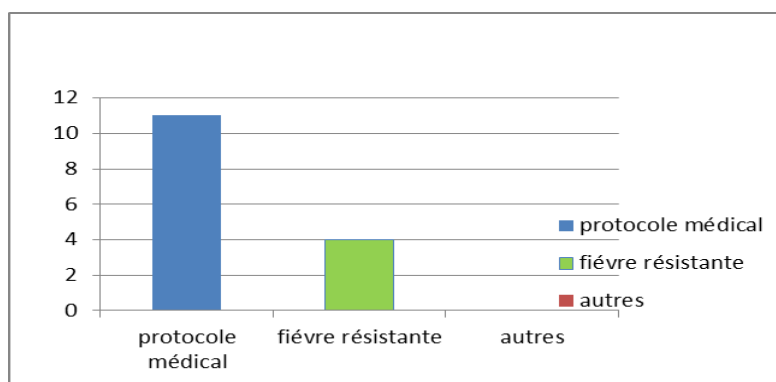
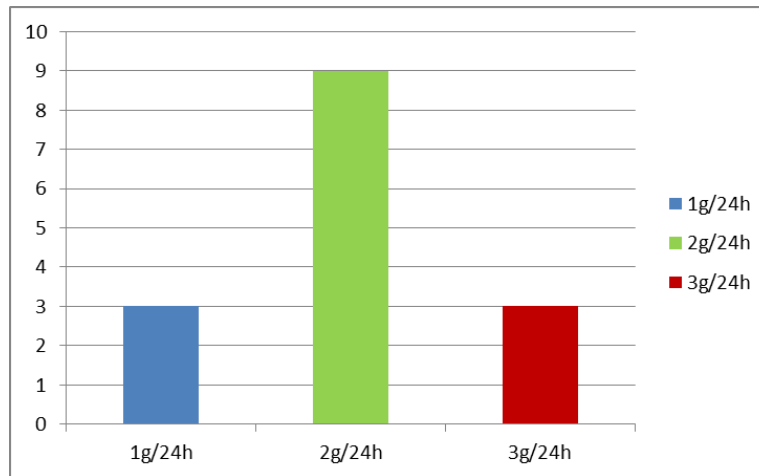


Figure 28 : Répartition selon le critère de choix de la vancomycine.

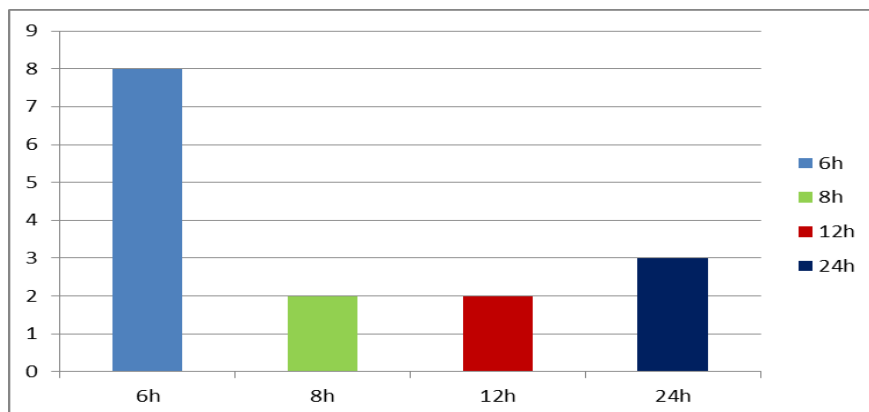
## PARTIE PRATIQUE

### QUESTION 02 :



**Figure 29 : Répartition selon la dose recommandée de la vancomycine.**

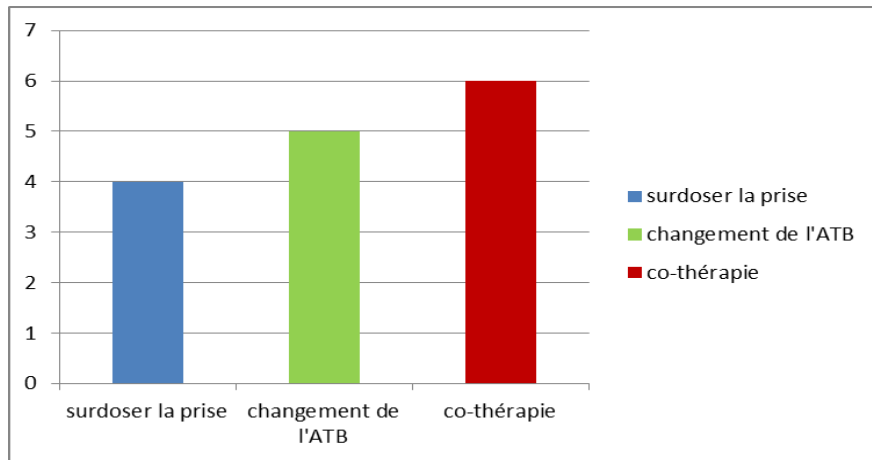
### QUESTION 03 :



**Figure 30 : Répartition du rythme de l'administration de la vancomycine.**

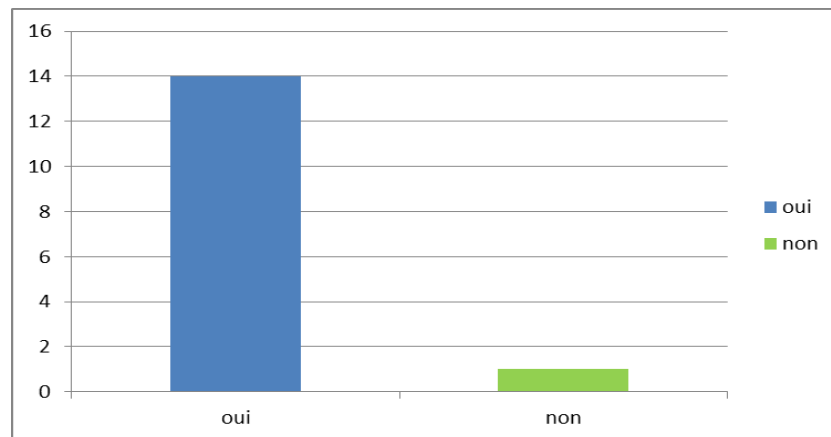
## PARTIE PRATIQUE

### QUESTION 04 :



**Figure 31 : Répartition selon la conduite à tenir en cas d'inefficacité thérapeutique.**

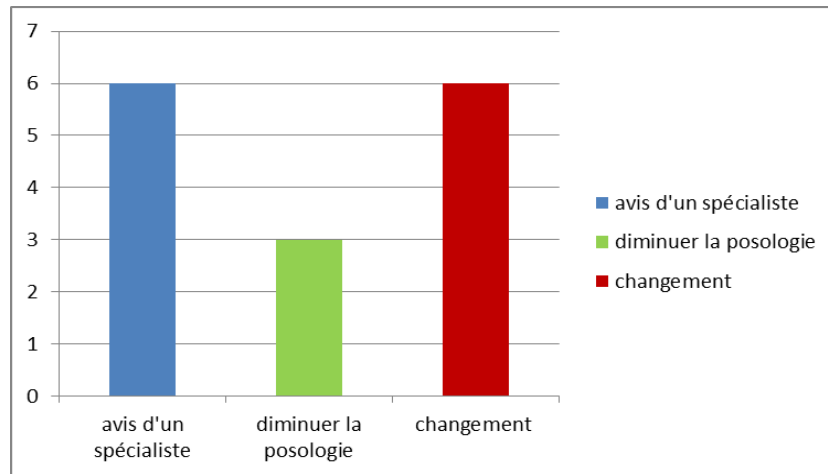
### QUESTION 05:



**Figure 32 : Répartition selon la demande du STP.**

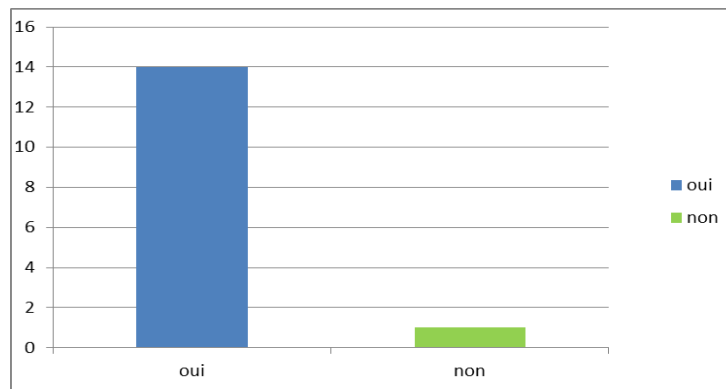
## PARTIE PRATIQUE

### QUESTION 08 :



**Figure 33 : Répartition selon la conduite à tenir en cas d'effets secondaires.**

### QUESTION 10 :



**Figure 34 : Nombre de résidents ayant une idée sur le labo ou s'effectue le dosage de la vancomycine.**



### 3. DISCUSSION

#### 3.1 Limite de l'étude :

- 1- Le temps de suivi était un facteur limitant majeur : une étude descriptive nécessite plus de temps.
- 2- Le petit nombre des patients est dû au faible taux de prescription de la gentamicine et de la vancomycine.
- 3- L'évaluation de la fonction hématologique de la population sous vancomycine était envisagée, mais vu que tous nos patients avaient déjà des formules sanguines perturbées suite à des pathologies associées, il était difficile d'affirmer l'imputabilité de la molécule ou d'un de ses métabolites.

#### 3.2 Gentamicine :

##### 3.2.1 Adéquation des doses et leur corrélation avec les concentrations plasmatiques (TR et PS) :

➤ **Adéquation des doses :**

En comparant les concentrations plasmatiques de nos patients aux intervalles thérapeutiques cibles, résiduelle ( $C_{min} < 0.5 \mu\text{g}$ ) et maximale ( $C_{max}$  entre 30-40  $\mu\text{g/ml}$ ) : la totalité des patients (100%) avaient des concentrations inférieurs aux intervalles.

Ces concentrations plasmatiques insuffisantes peuvent être dus aux doses inadéquates administrés et à l'absence du STP chez 100% entre eux, ce qui, d'un côté, explique l'inefficacité : d'ailleurs le TRT a été changé chez 4 patients (Observation : 2, 3, 5 et 7) suite à l'absence d'évolution clinique, et d'un autre côté augmente chez eux le risque de l'émergence de sous-populations bactériennes résistantes.

La prescription de faibles doses de Gentamicine peut être due :

- aux craintes qu'elle inspire aux cliniciens en termes de toxicité rénale et auditive.
- au faite que les médecins réfèrent toujours aux anciens intervalles de dosage qui peuvent être atteints par l'administration des doses inférieurs aux doses actuellement recommandées indiquées dans le tableau ci-dessus :

**Tableau XXXIV : intervalles thérapeutiques de la GM. (16)**

Année	Dose recommandée	Intervalles visés si admin. Intermittente (mg/l)

## PARTIE PRATIQUE

<b>2012</b>	3 mg/kg/j	TR < 2 , PS : [5-10]
<b>2015</b>	3 à 8 mg/kg/j	TR < 0.5 PS: [30-40]

Dans ce cas, une augmentation des doses et un STP s'impose afin d'améliorer l'antibiothérapie par gentamicine.

Bien que les résultats de notre étude diffèrent de ceux des deux études suivantes, nos conclusions sont similaires.

Une expérience du STP pendant le traitement par gentamicine des cas graves de sepsis Gram-négatif a été réalisée sur 68 épisodes de sepsis chez 65 patients dont la majorité atteints des pathologies sous-jacentes. Parmi ceux qui ont été correctement traités 84 % (46 sur 55) ont été guéris. Ces concentrations sériques ne pouvaient être atteintes qu'en commençant par un régime de 5 mg/kg/jour en trois doses divisées chez tous les patients adultes, la posologie ultérieure étant déterminée par les résultats du dosage rapide du sérum.

**Conclusion :** des doses quotidiennes plus importantes que celles recommandées par convention sont nécessaires pour un traitement approprié ; les concentrations sériques doivent être surveillées pour assurer un traitement adéquat ; et la posologie doit être modifiée en fonction de la réponse individuelle.(5)

Ainsi, dans l'étude rétrospective réalisée en 1984 à CHU Sains Malaysia (HUSM) par un service spécialisé de TDM, parmi 592 patients recevant de la gentamicine : 39% étaient des nouveau-nés et 42 % adultes. Au premier monitoring, 65% des PS étaient dans l'intervalle thérapeutique, et 79% des TR correspondants étaient dans les limites non toxiques. Après ajustement de la dose, 81% des PS étaient dans les normes et les TR atteints des niveaux considérés comme toxiques chez 7% des patients. Les auteurs de cette étude, **concluent que** l'application d'un STP a contribué à l'amélioration de l'administration de la gentamicine et que les médecins étaient capables de choisir des schémas posologiques plus appropriés pour leurs patients.(101)

### ➤ **Corrélation dose- concentrations plasmatiques :**

Il s'agit d'une modeste corrélation: dose-TR ( $R = 0.323$ ), et dose-PS ( $R = 0.353$ ), qui peut être expliquée par :

- Une variabilité interindividuelle.
- Un faible pourcentage de fixation de la Gentamicine aux protéines plasmatiques (0 à 3 %).

## PARTIE PRATIQUE

L'absence d'une forte corrélation confirme que les cliniciens ne devraient pas se contenter de prescrire des doses « standards » qu'ils jugent suffisantes pour atteindre des concentrations conformes et devraient suivre leurs patients pour une personnalisation des doses.

### ➤ Cas cliniques :

#### **PATIENT N°01 :**

La gentamicine était prescrite en prophylaxie (post-op) en monothérapie à une dose de 80 mg/j. Les dosages révèlent une inefficacité thérapeutique.

**CAT :** dose recommandée de 160 mg/j en DUJ.

#### **PATIENT N°02 :**

Une dose de 160mg/24H, inférieure à la dose recommandée (210 mg/24h), était prescrite en association à la Colistine pour le traitement d'une infection à *Acinetobacter Baumannii*. Aucune amélioration clinique n'a été observée lors de cette bithérapie.

**Adaptation réalisée:** une amélioration clinique a été observée lors de l'arrêt de gentamicine, et augmentation de la dose de la colistine.

#### **PATIENT N°03 :**

Une dose de 160 mg/24h inférieure à la dose recommandée (204 mg/24h) était prescrite à titre curatif. En l'absence d'évolution clinique favorable, la GM était arrêtée.

#### **PATIENT N°04 :**

Une dose de 160 mg/24h inférieure à la dose recommandée (185 mg/j) était prescrite à titre curatif.

#### **PATIENT N°05 :**

Une dose de 120 mg/24h inférieure à la dose recommandée (285 mg/j) était prescrite en association avec de la CEFACIDAL® (céfazoline) à 2g/j, à titre curatif.

Absence d'amélioration clinique suite aux concentrations plasmatiques insuffisantes

Adaptation réalisée : évolution favorable de l'état clinique suite à l'arrêt de la GM et augmentation de la dose de la céfazoline à 6g/j

#### **PATIENT N°06 :**

## PARTIE PRATIQUE

Malgré qu'une dose de 160 mg/24h correspondant à la dose recommandée ait été prescrite à titre curatif, les dosages reflètent une inefficacité.

Donc les doses recommandés ne garantissent pas toujours des concentrations plasmatiques suffisantes.

### **PATIENT N°07 :**

Une dose de 120 mg/24h, inférieure à la dose recommandée (189 mg/j) était prescrite à titre curatif.

Aucune amélioration sur le plan clinique, les doses reflètent une inefficacité.

Changement de la GM par de la vancomycine.

### **3.2.2 Evaluation de la néphrotoxicité :**

#### **➤ Néphrotoxicité :**

Parmi les 7 patients, un seul (n°2) a reçu des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

La néphrotoxicité a été définie comme une augmentation de 0,5 mg/dl ou plus de la créatinine au-dessus de la valeur initiale. (102)

Aucune élévation significative des taux de la créatinine n'a été remarquée. Ce résultat est comparable à l'étude suivante.

Les taux sanguins de gentamicine ont été surveillés chez 86 patients au centre de la science de la santé à l'université de Californie pendant un mois. 21 patients ont présenté des taux de TR supérieurs à 2 µg / ml et 36% de ces patients ont développé une créatininémie anormale ou une augmentation supplémentaire de la créatinine. Aucun patient n'a eu une augmentation de la créatinine sans un niveau de vallée supérieur à 2. Une élévation du pic et des niveaux de TR au cours du traitement a semblé liée à la dose, observée chez tous les patients traités avec 4,5 mg/kg par jour, mais pas chez ceux recevant 3,0 mg/kg par jour. Les taux sanguins de gentamicine dans la vallée peuvent être utiles pour prédire l'accumulation de gentamicine qui, à son tour, peut être corrélée avec une insuffisance rénale précoce avant que des niveaux sériques potentiellement toxiques de gentamicine ne se développent. **Les auteurs concluent que ces observations n'impliquent pas de relation de cause à effet entre un taux élevé et persistant de gentamicine et une néphrotoxicité** malgré l'absence de toute autre cause évidente d'insuffisance rénale chez ces patients. En fait, la créatinine sérique est rapidement revenue aux concentrations prétraitement lors de l'arrêt de la gentamicine.(91)

### ➤ **Corrélation des taux de la créatinine aux concentrations plasmatiques :**

Il s'agit d'une très faible corrélation: créatinine-TR ( $R = 0.022$ ), et créatinine -PS ( $R = 0.097$ ).

Malgré que les processus de toxicité en eux même soient assez bien connus, cette corrélation reste, paradoxalement, difficile à confirmer, peut-être à cause d'absence de méthodes de dosage suffisamment sensibles.

Le plus correcte sera de tracer une courbe des concentrations nécessitant un très grand nombre de prélèvement, ce qui est très pénible surtout pour les patients chroniques.

### **3.2.3 Evaluation des pratiques :**

Notre étude tente de révéler la quantité d'utilisation irrationnelle de la gentamicine entre les résidents des différents services de CHU Tlemcen.

Elle a inclue seulement 14 médecins résidents ; le nombre limité est du à leur grève.

Dans notre population la dose de 1mg/kg /24h est la plus prescrite (42.85%), trois praticiens (21.42%) préfèrent une dose de 3mg/kg /24h et le reste opte des posologies différentes.

**Chez les patients ayants une pathologie non sévères et CMI basse une dose de 3 à 5 mg/kg/jr est recommandée. Alors que la dose recommandée chez les patients avec pathologies sévères ou CMI élevée est de 7 à 8 mg/kg/jr.(101)**

A propos du rythme d'administrations : 9 résidents (64.28%) prescrivent une dose toutes les 8h; 3 résidents (21.42%) préfèrent un rythme de 24h et le reste des praticiens se divisent entre un rythme de 8h et un autre de 12h.

Seulement 8 praticiens (57.14%) demandent un STP après prescription de la gentamicine, et 64.28% (9 résidents) ne savent pas où s'effectue le dosage de la gentamicine.

**Les caractéristiques de la bactéricidie et les paramètres PK/PD de la GT sont en faveur d'une utilisation en DUJ. (101)**

Ces données nous dévoilent les mauvaises pratiques de prescription de cet antibiotique :

- Une posologie inadéquate dans 78.58% des prescriptions (le plus souvent existence d'un sous-dosage).

## PARTIE PRATIQUE

- Un fractionnement des posologies quotidiennes en plusieurs injections dans 78.57%.

**REMARQUE :** Comme une modeste étape sensibilisatrice, des dépliants étaient réalisés et distribués par nous-même. (**Voir annexes**)

Nos résultats sont **comparables** à une étude, dont l'objectif était de vérifier l'utilisation et les pratiques de surveillance thérapeutique de la gentamicine, a inclus tous les patients hospitalisés recevant de la gentamicine à l'hôpital de Royal Melbourne du 1er février au 12 mars 2004. Le chercheur principal a recueilli les données des dossiers médicaux et pathologiques. Les doses ont été considérées «concordantes» si la dose administrée se situait dans la fourchette de doses recommandée  $\pm$  20 mg.

Résultats: Au total, 132 patients sous gentamicine ont été inclus dans l'étude. Elle a été prescrite pour la prophylaxie dans 31,1% des cas. 36% des patients avaient plus de 65 ans ; 82% des administrations étaient en une seule dose quotidienne. **66% des doses initiales** de gentamicine **n'étaient pas conformes** aux directives hospitalières en vigueur ; **77% des cas nécessitaient une surveillance thérapeutique**; cependant, dans seulement 8,8% de ces cas, le suivi a été effectué conformément aux directives.

**Conclusion: Les pratiques de prescription d'aminosides dans cet hôpital sont sous-optimales, malgré un accès facile aux directives de prescription. La mise à disposition de lignes directrices et de séances de formation avec les médecins n'entraîne pas nécessairement une adoption généralisée des pratiques recommandées. Nous suggérons que des changements aux systèmes hospitaliers liés à la prescription et à la surveillance des aminosides sont requis.(103)**

### 3.3 Vancomycine :

#### 3.3.1 Adéquation des doses et leur corrélation avec les concentrations plasmatiques (TR et PS)

##### ➤ Adéquation des doses :

- *Administration discontinuée:*

Pour un intervalle thérapeutique des TR visé se situant entre 5-20 µg /ml et parmi les 08 patients; 3 patients (38%) avaient TR inférieurs aux normes; **3 patients (38%) dans les normes** et seulement 2 patients (24%) supérieurs aux normes.

Pour un intervalle des PS visé de 20-40 µg /ml; 3 patients (38%) avaient PS inférieurs aux normes et 2 patients (24%) avaient des taux supérieur alors que **3 PS (38%) étaient dans les normes.**

- *Administration continue:*

## PARTIE PRATIQUE

Pour 9 patients et un intervalle des concentrations circulantes de 20-30ug/ml; 3 patients (33%) avaient des concentrations inférieures ; **6 patients (77%) avaient des concentrations adaptées** ; aucun patient n'a eu des concentrations supérieures aux intervalles thérapeutiques.

- 1) **Notre conclusion est qu'en cas d'administration discontinuée, les proportions des valeurs comprises dans les intervalles cibles étant faibles, le risque d'échec thérapeutique voir résistance bactérienne ou toxicité est élevée.**

Ces concentrations plasmatiques insuffisantes sont dus aux doses inadéquates administrés et à l'absence du STP chez 24% d'entre eux.

Dans ce cas, une augmentation des doses et un STP s'impose afin d'améliorer l'antibiothérapie par vancomycine.

Nos résultats sont comparables à d'autre série de littérature.

Del Mar Fernandez et al. ont rapporté qu'une dose quotidienne de 3-4 g de vancomycine serait nécessaire pour fournir une probabilité de 90% d'atteindre une ASC / CMI cible de 400 avec une CMI de 1 mg / L. Pour les souches VISA, une dose quotidienne de vancomycine de  $\geq 5$  g serait nécessaire pour fournir une forte probabilité d'atteindre l'ASC / CMI cible pour ce pathogène. Pour le S. aureus sensible, des doses quotidiennes totales de  $\geq 40$  mg / kg seraient probablement requises pour les patients typiques. **Pour conclure, les auteurs ont confirmé que les doses prescrites actuellement en pratique courante ne sont pas suffisantes pour atteindre l'intervalle thérapeutique souhaité, et que l'utilisation des doses plus importantes de vancomycine s'impose et doit faire l'objet d'une surveillance étroite.** (104)

- 2) **Notre 2<sup>eme</sup> conclusion est que : L'administration par voie continue (seringue électrique) est nettement meilleure (77%) que celle intermittente (38%) et permet d'atteindre des concentrations sériques thérapeutiques plus cohérentes.**

L'étude suivante confirme ce résultat.

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, comparant la perfusion intraveineuse continue à l'administration intraveineuse intermittente du même schéma antibiotique a été réalisée. Neuf essais contrôlés randomisés portant sur les bêta-lactamines, les aminoglycosides et la vancomycine ont été inclus. L'échec clinique était plus faible, quoique sans signification statistique, chez les patients recevant une perfusion continue d'antibiotiques (OR groupée 0, 73, IC à 95%, 0, 53-1, 01); la différence était statistiquement significative dans un sous-groupe d'essais contrôlés randomisés qui utilisaient la même dose quotidienne totale d'antibiotiques pour les deux groupes

## PARTIE PRATIQUE

d'intervention (0 · 70, 0 · 50-0 · 98, modèles à effets fixes et aléatoires). En ce qui concerne la mortalité et la néphrotoxicité, aucune différence n'a été trouvée.

**En conclusion**, les données suggèrent que l'administration de la même dose totale d'antibiotiques par perfusion **intraveineuse continue peut être meilleure** en termes d'efficacité clinique, par rapport au mode intermittent. (105)

### ➤ **Corrélation dose-concentrations plasmatiques :**

#### - *Administration discontinue:*

Le calcul de corrélation n'était possible que chez un seul patient (n° 01) : la corrélation était forte : dose-TR (R = 0.942) et dose-PS (R = 0.886).

#### - *Administration continue:*

Le calcul de corrélation n'était possible que chez 4 patients (n° :04, 06, 07 et 15) : la corrélation était forte avec des R (dose-C) respectivement de : 0.899, 0.975, 1 0.901.

Le pourcentage de fixation de la vancomycine aux protéines plasmatiques est de (55%), ce qui peut être l'explication de cette forte corrélation dose-concentrations plasmatiques.

### ➤ **Cas cliniques :**

Parmi 17 patients (100%) traités par la vancomycine : seulement 4 patients (24%) avaient des concentrations plasmatiques comprises dans l'intervalle thérapeutiques (observations 3,8,13 et 17) ; 5 patients (29%) présentaient des taux hors fourchettes thérapeutiques sans aucune adaptation (observations :2,5,11,12 et 9) ; 8 patients (47%) hors fourchettes ont bénéficié d'une adaptation des doses ou d'intervalle (observation : 1,4,6,7,14,15 et16).

#### **PATIENT N°01:**

Une posologie de 1g/4j a été prescrite pour le traitement d'une péritonite médicale chez ce patient souffrant déjà d'une IRCt.

Les TR ainsi que les PS étaient hors fourchette thérapeutique à cause d'un rythme d'administration inadapté (intervalle très rapproché = 4 jrs).

Adaptation réalisée : après espacement de l'intervalle (7 jrs), les TR atteignaient les valeurs thérapeutiques, avec un rapprochement des PS de la fenêtre thérapeutique.

#### **PATIENTE N°02 :**



## PARTIE PRATIQUE

Des TR et PS très élevées avec risque de toxicité à cause de l'administration de 01 g/4jrschez ce patient souffrant d'IRC.

CAT: un espacement d'intervalle d'administration doit être envisagé (dose recommandée 01g/4-7 jrs.

### **PATIENTE N°04 :**

Les concentrations révèlent un sous-dosage avec un risque de résistance bactérienne.

Adaptation réalisée : suite à l'augmentation des doses (de 1g/24h à 3g/24h) les concentrations atteignaient la fourchette thérapeutique.

**Remarque** : C1 <2 correspond à une concentration très basse: possibilité d'une dose ratée.

### **PATIENT N°05 :**

Malgré que la dose administrée (2.5g/24 h) est supérieure à la dose recommandée (2g/24h), les concentrations plasmatiques sont insuffisante

Ce cas confirme que les doses recommandées ne garantissent pas toujours des concentrations plasmatiques suffisantes à cause des variabilités interindividuelles.

CAT : augmentation des doses selon les résultats de STP.

### **PATIENTE N°06 :**

Un sous-dosage est observé lors de l'administration d'une dose de 2g/jrs pdt 8 jrs.

Adaptation réalisée l'augmentation de dose à 4g/jr permettait d'atteindre la fourchette thérapeutique.

### **PATIENTE N°07 :**

Un sous-dosage est observé lors de l'administration d'une dose de 500mg/8h, et une absence de l'évolution clinique.

Adaptation réalisée : l'augmentation de dose à 2g/24h permettait d'atteindre la fourchette thérapeutique.

### **PATIENTE N°09 :**

Malgré que la dose administrée (2.5g/24 h) était supérieure à la dose recommandée (2g/24h), les concentrations plasmatiques étaient insuffisantes.

Ce cas confirme que les doses recommandées ne garantissent pas toujours des concentrations plasmatiques suffisantes à cause des variabilités interindividuelles.

## PARTIE PRATIQUE

CAT : augmentation des doses selon les résultats de STP.

### **PATIENT N°10 :**

**NB** : le PS2 dépasse 50 µg /ml : possibilité d'un défaut de prélèvement (prélèvement du même bras de perfusion).

Le TR ainsi que le PS prélevés au j1 sont très basses par rapport aux valeurs thérapeutiques malgré que la dose administrée corresponde à la dose recommandée.

C'est le seul patient qui a présenté une variation significative de la créatinine, malgré qu'il ne prenne aucun médicament néphrotoxique associé et que les concentrations résiduelles sont non-toxiques, cela peut être dû à un défaut d'apport suite à l'intubation du patient au service de réanimation.

### **PATIENTE N°11 :**

Il s'agit d'une patiente souffrant d'une endocardite : la dose de 01g/24h est insuffisante et les TR ainsi que les PS sont très faibles.

CAT : la dose recommandée est de 01g/3xjr.

### **PATIENT N°12 :**

Une dose de 1g/jr était prescrite. Les TR et les PS étaient très faibles.

CAT : dose recommandée 02g/24h.

### **PATIENTE N°14 :**

Un sous-dosage est observé, sans aucune adaptation, malgré l'administration d'une dose recommandée.

CAT : augmentation des doses selon les résultats du STP.

### **PATIENTE N°15 :**

La dose prescrite était de 2.5g/j supérieure à la dose recommandée :

-les concentrations étaient sous les fourchettes thérapeutiques.

-Une première adaptation posologique(4.5 g/j) a permis une augmentation des concentrations très faibles en concentrations très élevées dépassant les valeurs thérapeutiques.

Avec une deuxième adaptation (4g/j), les concentrations ont redevenue inférieures aux valeurs thérapeutiques mais l'état clinique de la patiente a évolué.

**PATIENTE N°16 :**

Deux adaptations successives ont été nécessaires pour atteindre des concentrations thérapeutiques appropriées.

**3.3.2 Evaluation de la toxicité :**

**3.3.2.1 Néphrotoxicité :**

Dans notre population, 52.94% (9 patients) ont reçus des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

La néphrotoxicité a été définie comme une augmentation de la créatinine sérique de  $\geq 0,5$  mg / dl au-dessus de la valeur initiale.

En éliminant les trois patients ayant une IRC (observations : 1, 2 et 3) et le patient n° 16 qui n'a pas bénéficié d'un bilan rénal après l'administration de la vancomycine : 1 seule élévation significative sur 14 (7%) des taux de la créatinine a été remarquée chez le patient n°10 n'administrant aucun médicament néphrotoxique associé et dont la concentration résiduelle était non-toxique.

Zimmermann et al. n'ont établie **aucune relation entre la néphrotoxicité et la concentration initiale de créatinine sérique**: Dans leur étude comprenant 37 patients, 16 patients (43%) ont maintenu des concentrations sériques minimales de vancomycine  $< 20$  mg / alors que 21 patients (57%) ont eu des concentrations sériques de vancomycine  $\geq 20$  mg / L. Tous les patients n'ont pas développé de néphrotoxicité.(106)

Lee-Such et collaborateurs, ont effectué une revue rétrospective des dossiers de patients : âgés de plus de 18 ans, ayant reçu de la vancomycine pendant au moins 14 jours, pour lesquels une valeur de concentration sérique de créatinine initiale était connue et ayant  $CL_{Cr} > 30$  ml / min (calculé par équation de Cockcroft-Gault). La néphrotoxicité a été définie comme une augmentation de la créatinine sérique de  $\geq 0,5$  mg / dl au-dessus de la valeur initiale.

**Il n'y avait pas de corrélation significative entre le pourcentage de variation de la créatinine sérique et la durée du traitement par vancomycine, la concentration minimale la plus élevée ou la dose quotidienne moyenne.** La fréquence de la néphrotoxicité était de 0% dans le groupe à faible concentration minimale et de 15% dans la tranche à concentration élevée.

## PARTIE PRATIQUE

Les investigateurs n'ont pas pu discerner si des niveaux plus élevés de vancomycine étaient une cause de l'aggravation de la fonction rénale.(57)

Jeffrey et al. ont mené une enquête similaire mais prospective sur 94 patients atteints de pneumonie. La néphrotoxicité a été définie par une augmentation de 0,5 mg / dl de la créatinine sérique par rapport aux valeurs initiales. 40 patients (**42,6%**) **répondaient aux critères de néphrotoxicité. Les patients ayant développé une néphrotoxicité** étaient plus susceptibles d'avoir **des TR moyennes de vancomycine plus élevées** par rapport aux ceux qui n'ont pas développé de néphrotoxicité (avec  $p < 0,001$  entre les 2 groupes), et une durée plus longue ( $\geq 14$  jours) de traitement par la vancomycine (45,0% contre 20,4%,  $p = 0,011$ ) respectivement.(102)

### ➤ **Corrélation des taux de la créatinine aux concentrations plasmatiques :**

#### - *Administration discontinuée:*

Forte corrélation créatinine-PS : ( $R = 0.842$ ).

Forte corrélation créatinine- TR : ( $R = 0.698$ ).

#### - *Administration continue:*

Faible corrélation créatinine- concentrations circulantes : ( $R = 0.252$ ).

Cette discordance des corrélations créatinine-concentrations plasmatiques entre les 2 modes d'administration peut être due au protocole de prélèvement inadéquat; Le plus correcte sera de tracer une courbe des concentrations nécessitant un très grand nombre de prélèvement, ce qui est très pénible surtout pour les patients chroniques.

### 3.3.2.2 **Red man syndrome :**

Parmi 17 patients, Un seul cas (5%) a eu un syndrome de la nuque rouge (Observation n°11). Cette manifestation allergique est due à un débit accéléré de la perfusion.

Selon une étude comparable, deux schémas de perfusion de vancomycine sur 1 h (500 mg toutes les 6 h pour cinq doses ou 1000 mg toutes les 12 h pour trois doses) ont été utilisés chez 11 volontaires. Les sujets ont reçu les deux schémas à une semaine d'intervalle; le régime utilisé en premier pour chaque sujet a été randomisé. Neuf patients recevant la dose de 1000 mg ont présenté le syndrome «homme rouge (cou)»; aucun n'a eu la réaction tout en recevant la dose de 500 mg ( $P = .002$ ). La concentration plasmatique en histamine, mesurée toutes les 10 min au cours de la première perfusion de chaque régime, a augmenté chez la plupart des sujets recevant des doses de 1000 mg; il n'y avait qu'un léger changement dans les niveaux d'histamine après des doses de 500 mg. Il y avait une relation significative entre la libération d'histamine et la sévérité de la réaction; la fréquence et la gravité de la réaction ont diminué avec les doses suivantes. Nous concluons que **le syndrome de**

**L'homme rouge survient fréquemment chez les adultes normaux** recevant 1 000 mg de vancomycine en 1 h, que **la vancomycine entraîne une augmentation de la concentration plasmatique d'histamine dépendante du débit de perfusion** et que l'augmentation de la concentration plasmatique d'histamine est corrélée avec la sévérité de la réaction.(107)

### **3.3.3 Evaluation des pratiques :**

Notre étude tente à révéler la quantité d'utilisation irrationnelle de la vancomycine.

Parmi ces 14 résidents, 4 (26.6%) seulement l'utilisent surtout pour une **fièvre résistante à staphylocoque hors que c'est l'indication principal de la vancomycine afin de lutter contre les bactéries à G+.**

Dans notre population la dose de 2g /24h est la plus prescrite (60%), trois praticiens (20%) voient que 1g /24h est largement suffisante pour certains patients et trois autres préfèrent une dose de 3g/24h.

A propos de rythme d'administrations : 8 résidents (53.3%) prescrivent une dose toutes les 6h; 4 résidents (26.6%) préfèrent un rythme de 24h et le reste des praticiens se divisent entre un rythme de 8h et un autre de 12h.

**Chez l'adulte: la dose recommandée est de l'ordre de 2g/j en plusieurs injections ; soit 500mg toutes les 6 h ou 1 g toutes les 12 h. (47)**

La majorité des résidents (93.3%) demandent un STP après prescription de la vancomycine.

Malgré la nécessité de la sensibilisation et l'amélioration de leurs connaissances, ces données montrent que les médecins résidents aux différents services, sont mieux informés et sensibilisés à propos des modalités de prescription et suivi de la vancomycine par rapport à la gentamicine, ce qui explique en partie nos résultats.

**REMARQUE :** Comme une modeste étape sensibilisatrice, des dépliants étaient réalisés et distribués par nous-même. **(Voir annexes)**

Ces résultats sont comparables à l'étude réalisée dans un hôpital universitaire en Iran.

Tous les patients hospitalisés ayant reçu de la vancomycine entre février 2007 et mai 2008 ont été élu; 44 de ces 45 patients présentaient une **indication et un schéma posologique inappropriés** de la vancomycine (97,7%). La plus grande utilisation de la vancomycine a été enregistrée dans le service d'hématologie-oncologie puis dans l'unité de soins intensifs (USI). Les réponses de culture étaient négatives malgré de grandes preuves cliniques d'infection.

Conclusion : **L'utilisation irrationnelle de la vancomycine était élevée** par rapport aux autres pays et pourrait être considérée comme un problème de santé majeur par

## PARTIE PRATIQUE

les responsables de la politique de la santé et les médecins. La mise en œuvre de protocoles d'antibiotiques et les directives de traitement standard sont recommandées.(108)

# CONCLUSION

---

#### 4. **CONCLUSION :**

La gentamicine et la vancomycine sont des antibiotiques de dernier recours, leur action est de large spectre et leurs index thérapeutiques sont faibles.

Dans ce cas, le recours à un monitoring thérapeutique peut s'avérer utile, voire indispensable, pour ajuster au mieux leurs posologies et garantir ainsi l'efficacité et la sécurité.

La mesure des pics plasmatiques et des taux résiduels et leur comparaison avec les intervalles thérapeutiques visés, nous a permis de suivre 24 patients hospitalisés au niveau de CHU Tlemcen.

Les proportions des valeurs comprises dans les intervalles cibles étant faibles : le risque d'inefficacité augmente avec des TR/PS infra thérapeutiques, alors qu'avec des valeurs supra thérapeutiques augmente le risque de toxicité.

Les résultats de notre étude et la revue de la littérature valorisent l'intérêt du suivi thérapeutique de la gentamicine et de la vancomycine.

Ce qui implique l'amélioration des pratiques cliniques actuelles et la collaboration entre cliniciens et pharmaciens toxicologues.

#### 5. **Recommandations :**

Dans le cadre d'amélioration de l'antibiothérapie, surtout par des ATB à large spectre, nous formulons les recommandations suivantes:

##### **a) Aux médecins prescripteurs**

- Prescription des doses adaptées à l'état de patient selon un rythme d'administration approprié.
- Après prescription, demande d'un STP surtout pour les cas critiques.

##### **b) Au pharmacien cliniciens des hôpitaux**

Collaborer étroitement avec les prescripteurs dans la fixation des doses en particulier chez les insuffisants rénaux.

##### **c) Au ministère de la santé**

## PARTIE PRATIQUE

- Renforcer les services de pharmacie clinique des hôpitaux de référence;
- Etablir les schémas posologiques de quelques ATB, pour les cas critiques, guidant les prescripteurs.

### **d) Au chercheurs**

- Mener d'autres études permettant l'amélioration de l'antibiothérapie, particulièrement, en ce qui concerne leur adéquation posologiques.



# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Bryskier A. Antibiotiques, agents antibactériens et antifongiques: Ellipses; 1999.
2. D'ACCIDENTS PT. TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES.
3. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(9):1243-55.
4. Luque Y, Mesnard L. Néphrotoxicité de la vancomycine: fréquence et mécanismes. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2018;14:S133-S8.
5. Noone P, Parsons T, Pattison J, Slack R, Garfield-Davies D, Hughes K. Experience in monitoring gentamicin therapy during treatment of serious gram-negative sepsis. *Br Med J*. 1974;1(5906):477-81.
6. Bennett W, Porter G. Nephrotoxicity of common drugs used by urologists. *The Urologic clinics of North America*. 1990;17(1):145-56.
7. Lemaitre F, Antignac M, Fernandez C, Farinotti R. Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids. *La Lettre de l'infectiologue*. 2011;26(4):140-4.
8. Luque Y, Mesnard L. Vancomycin nephrotoxicity: Frequency and mechanistic aspects. *Néphrologie & thérapeutique*. 2018;14:S133-S8.
9. Widmer N, Werner D, Grouzmann E, Eap C, Marchetti O, Fayet A, et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II) La pratique clinique. *Revue médicale suisse*. 2008 (165):1649-60.
10. Cutler RE, Gyselynck A-M, Fleet WP, Forrey AW. Correlation of serum creatinine concentration and gentamicin half-life. *JAMA*. 1972;219(8):1037-41.
11. Bochaton C, Rochegude S, Roubille R. Les aminoglycosides. *Lyon pharmaceutique*. 1997;5(48):226-39.
12. Wagman GH. Antibiotics from micromonospora. *Annual Reviews in Microbiology*. 1980;34(1):537-58.
13. Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH, Rosselet JP, Marquez JA, et al. Gentamicin, 1 a New Antibiotic Complex from Micromonospora. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1963 1963/07/01;6(4):463-4.
14. Gyselynck A-M, Forrey A, Cutler R. Pharmacokinetics of gentamicin: distribution and plasma and renal clearance. *Journal of Infectious Diseases*. 1971;124(Supplement\_1):S70-S6.
15. Pechere J-C, Dugal R. Clinical Pharmacokinetics of Aminoglycoside Antibiotics. *Clinical Pharmacokinetics*. 1979 1979/06/01;4(3):170-99.
16. Lacarelle B, Baltasat A, Bouquet S, Venisse N. Suivi thérapeutique de la gentamicine. Marquet P Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments Paris: Elsevier. 2004:75-83.
17. AMINOSIDES D. REIN ET AMINOSIDES.
18. Schentag JJ, Jusko WJ, Plaut ME, Cumbo TJ, Vance JW, Abrutyn E. Tissue persistence of gentamicin in man. *Jama*. 1977;238(4):327-9.
19. Schetz M. GESTION DES ANTIBIOTIQUES CHEZ L'INSUFFISANT RÉNAL. 2008.
20. Bauer La, Edwards WD, Dellinger EP, Simonowitz D. Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *European journal of clinical pharmacology*. 1983;24(5):643-7.
21. SKETRIS I, LESAR T, ZASKE DE, CIPOLLE RJ. Effect of obesity on gentamicin pharmacokinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1981;21(7):288-93.
22. Traynor AM, Nafziger AN, Bertino J. Aminoglycoside dosing weight correction factors for patients of various body sizes. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1995;39(2):545-8.
23. Triggs E, Charles B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. *Clinical pharmacokinetics*. 1999;37(4):331-41.

24. Matzke GR, Jameson JJ, Halstenson CE. Gentamicin disposition in young and elderly patients with various degrees of renal function. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1987;27(3):216-20.
25. Bauer LA, Blouin RA. Gentamicin Pharmacokinetics. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1982;30(5):309-11.
26. Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H, Deray G. Pharmacokinetic changes in renal failure. *Presse medicale (Paris, France)*. 2001;30(12):597-604.
27. Vidal D. Vivendi Universal Publishing; Paris. 2000.
28. Bertino J, Booker L, Franck P, Rybicki B. Gentamicin pharmacokinetics in patients with malignancies. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1991;35(7):1501-3.
29. Davani S, Muret P, Royer B, Hoen B, Kantelip J-P, editors. *Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des principaux antibiotiques*. *Annales de Biologie Clinique*; 2002.
30. Yoshizawa S, Fourmy D, Puglisi JD. Structural origins of gentamicin antibiotic action. *The EMBO journal*. 1998;17(22):6437-48.
31. Frimodt-Møller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? *International journal of antimicrobial agents*. 2002;19(4):333-9.
32. Leroux S, Zhao W, Biran V, Jacqz-Aigrain E. Posologie des antibiotiques chez le nouveau-né: variations des pratiques et comment y remédier? *Archives de Pédiatrie*. 2016;23(9):966-73.
33. Mohamed AF, Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model for gentamicin and its adaptive resistance with predictions of dosing schedules in newborn infants. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;AAC. 00694-11.
34. Van Bambeke F, Tyteca D, Ouadhriri Y, Tulkens PM. Optimisation des traitements antibactériens sur base des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques. *Louvain Med*. 1999;118(43-63).
35. Matthai E, editor *Gentamicin–ototoxicity in children*. Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines; 2008.
36. Bouvet E. *Guide d'antibiothérapie pratique*. 11, rue Lavoisier 75008 Paris: Flammarion; 2010. 288 p.
37. Bourquin V. Dosage des antibiotiques en cas d'insuffisance rénale chronique. *Revue médicale suisse*. 2007;128:2280.
38. *antibiotiques s-cdsdlud. guide d'utilisation de la gentamicine et de la tobramycine chez l'adulte*. Québec: CHU de Québec Université Laval, novembre 2016.
39. Yves Mouton EB, Yves Deboscker, Luc Dubreuil. In: Ltd JLaC, editor. *Antibiotiques Antirviraux Anti-infectieux* 163-169 Bronpton Road, Knightsbridge London SW3 1PY, England2000.
40. Sandhu J, Sehgal A, Gupta O, Singh A. Aminoglycoside nephrotoxicity revisited. *J Indian Acad Clin Med*. 2007;8(4):331-3.
41. Mingeot-Leclercq M-P, Tulkens PM. Aminoglycosides: nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(5):1003-12.
42. Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Néphrotoxicité des médicaments. *Revue francophone des laboratoires*. 2013;2013(455):75-82.
43. Al-Majed AA, Mostafa AM, Al-Rikabi AC, Al-Shabanah OA. Protective effects of oral arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacological Research*. 2002;46(5):445-51.
44. El-Sayed Y. Correlation between nephrotoxicity and pharmacokinetic parameters of gentamicin. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 1994;19(4):267-71.
45. Mangione A, Schentag JJ. Therapeutic monitoring of aminoglycoside antibiotics: an approach. *Therapeutic drug monitoring*. 1980;2(2):159-68.

46. Kaye D, Levison ME, Labovitz ED. The unpredictability of serum concentrations of gentamicin: pharmacokinetics of gentamicin in patients with normal and abnormal renal function. *Journal of Infectious Diseases*. 1974;130(2):150-4.
47. Dehne N, Rauen U, De Groot H, Lautermann J. Involvement of the mitochondrial permeability transition in gentamicin ototoxicity. *Hearing research*. 2002;169(1-2):47-55.
48. De Jager P, Van Altena R. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(7):622-7.
49. Noorani AA, Gupta K, Bhadada K, Kale M. Protective effect of methanolic leaf extract of *Caesalpinia bonduc* (L.) on gentamicin-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*. 2011;10(1):21-0.
50. Bustos PS, Deza-Ponzio R, Páez PL, Albesa I, Cabrera JL, Virgolini MB, et al. Protective effect of quercetin in gentamicin-induced oxidative stress in vitro and in vivo in blood cells. Effect on gentamicin antimicrobial activity. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2016;48:253-64.
51. Sweetman S. ur.(2009) *Martindale: The complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press.192:230-2.
52. Harris CM, Kopecka H, Harris TM. Vancomycin: structure and transformation to CDP-I. *Journal of the American Chemical Society*. 1983 1983/11/01;105(23):6915-22.
53. Brown N, Ho D, Fong K, Bogerd L, Maksymiuk A, Bolivar R, et al. Effects of hepatic function on vancomycin clinical pharmacology. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1983;23(4):603-9.
54. Jelassi ML, Benlmouden A, Lefeuvre S, Mainardi J-L, Billaud EM. Niveau de preuve pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. *Thérapie*. 2011;66(1):29-37.
55. Pfeiffer RR. Structural features of vancomycin. *Reviews of infectious diseases*. 1981;3(Supplement):S205-S9.
56. Cantú TG, Yamanaka-Yuen NA, Lietman PS. Serum vancomycin concentrations: reappraisal of their clinical value. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;18(4):501-15.
57. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2009;66(1):82-98.
58. Wang L, Liu C, Wang F, Fung C, Chiu Z, Cheng D. Chromatographically purified vancomycin: therapy of serious infections caused by *Staphylococcus aureus* and other gram-positive bacteria. *Clinical therapeutics*. 1988;10(5):574-84.
59. Lacarelle B, Baltasat A, Bouquet S, Venisse N. Suivi thérapeutique de la vancomycine. Marquet P Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments Paris: Elsevier. 2004:75-83.
60. Moellering Jr RC. Pharmacokinetics of vancomycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1984;14(suppl\_D):43-52.
61. Thomson A, Staatz C, Tobin C, Gall M, Lovering A. Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009;63(5):1050-7.
62. Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N. Vancomycin. *Clinical pharmacokinetics*. 2012;51(1):1-13.
63. Blouin RA, Bauer LA, Miller DD, Record KE, Griffen WO. Vancomycin pharmacokinetics in normal and morbidly obese subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1982;21(4):575-80.
64. Moellering RC, Krogstad DJ, Greenblatt DJ. Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage. *Annals of Internal Medicine*. 1981;94(3):343-6.

65. Savoldi A, Azzini AM, Baur D, Tacconelli E. Is there still a role for vancomycin in skin and soft-tissue infections? *Current opinion in infectious diseases*. 2018;31(2):120-30.
66. Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2010;31(1):21.
67. Chaussade H, Sunder S, Bernard L, Coloby P, Guy L, Karsenty G, et al. Les médicaments antibiotiques en urologie. *Progrès en urologie*. 2013;23(15):1327-41.
68. Giuliano C, Haase KK, Hall R. Use of vancomycin pharmacokinetic–pharmacodynamic properties in the treatment of MRSA infections. *Expert review of anti-infective therapy*. 2010;8(1):95-106.
69. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, Sande MA. *The Sanford guide to antimicrobial therapy: Antimicrobial Therapy*; 2007.
70. Aronoff GR. *Prescribing Drugs on Renal Disease*. Brenner and Rector's *The Kidney*. 2004.
71. Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G, Golper TA, Pulliam J, Wolfson M, et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *American Journal of Kidney Diseases*. 1983;3(3):155-93.
72. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;42(Supplement\_1):S35-S9.
73. Cook FV, FARRAR WE. Vancomycin revisited. *Annals of internal medicine*. 1978;88(6):813-8.
74. Farber BF, Moellering RC. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1983;23(1):138-41.
75. Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1990;25(4):679-87.
76. Chow A, Azar R. Glycopeptides and nephrotoxicity. *Intensive care medicine*. 1994;20(4):S23-S9.
77. Bauters T, Claus B, Schelstraete P, Robays H, Benoit Y, Dhooge C. Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? *International journal of clinical pharmacy*. 2012;34(1):13-6.
78. Kirby WM. Vancomycin therapy in severe staphylococcal infections. *Reviews of infectious diseases*. 1981;3(Supplement\_2):S236-S9.
79. Padoin C. Suivi thérapeutique pharmacologique des antifongiques: utile? *Journal des Anti-infectieux*. 2016;18(1):14-8.
80. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *Bmj*. 1996;312(7027):338-44.
81. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2001;45(9):2460-7.
82. Potel G, Caillon J, Jacqueline C, Navas D, Kergueris M-F, Batard E. Dosage des antibiotiques en réanimation: quand et comment demander et interpréter les tests? *Réanimation*. 2006;15(3):187-92.
83. Pickering G, Eschalier A, editors. *Suivi thérapeutique des médicaments: un défi pour les biologistes*. *Annales de Biologie Clinique*; 2001.
84. Tam VH, Moore GE, Triller DM, Briceland LL. Vancomycin Peak Serum Concentration Monitoring: Implications for Homecare. *Journal of Infusion Nursing*. 1999;22(6):336.
85. Paap CM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clinical pharmacokinetics*. 1990;19(4):280-318.

86. Banerjee S, Narayanan M, Gould K. Monitoring aminoglycoside level. *BMJ*. 2012;345:e6354.
87. Brier ME, Zurada JM, Aronoff GR. Neural network predicted peak and trough gentamicin concentrations. *Pharmaceutical research*. 1995;12(3):406-12.
88. Barza M, Lauerma M. Why monitor serum levels of gentamicin? *Clinical Pharmacokinetics*. 1978;3(3):202-15.
89. Martin C, Gouin F. *Infections et antibiothérapie en réanimation aux urgences et en chirurgie*. Paris, Arnette. 2000.
90. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1999;43(3):623-9.
91. Dahlgren JG, Anderson ET, Hewitt WL. Gentamicin blood levels: a guide to nephrotoxicity. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1975;8(1):58-62.
92. Goodman EL, Van Gelder J, Holmes R, Hull AR, Sanford JP. Prospective comparative study of variable dosage and variable frequency regimens for administration of gentamicin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1975;8(4):434-8.
93. Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents. *British journal of clinical pharmacology*. 2001;52(S1):35-43.
94. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschaher JC, Moellering Jr RC, Craig WA, Billeter M, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clinical infectious diseases*. 2009;49(3):325-7.
95. Andrés I, López R, Pou L, Piñol F, Pascual C. Vancomycin monitoring: one or two serum levels? *Therapeutic drug monitoring*. 1997;19(6):614-9.
96. Society AT, America IDSo. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(4):388.
97. Garrelts JC, Horst WD, Silkey B, Gagnon S. A pharmacoeconomic model to evaluate antibiotic costs. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1994;14(4):438-45.
98. Pauly DJ, Musa DM, Lestico MR, Lindstrom MJ, Hetsko CM. Risk of Nephrotoxicity with Combination Vancomycin-Aminoglycoside Antibiotic Therapy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1990;10(6):378-82.
99. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clinical infectious diseases*. 2009;49(4):507-14.
100. Gauzit R. Actualités en antibiothérapie—Aminosides toujours et encore: bon usage et suivi thérapeutique Latest developments in antibiotherapy—Aminoglycosides, again and again: correct use and therapeutic monitoring. *Réanimation*. 2011;20(2):290-8.
101. Ismail R, Haq A, Azman M, Rahman A. Therapeutic drug monitoring of gentamicin: A 6-year follow-up audit. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 1997;22(1):21-5.
102. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clinical therapeutics*. 2007;29(6):1107-15.
103. Leong C, Buising K, Richards M, Robertson M, Street A. Providing guidelines and education is not enough: an audit of gentamicin use at The Royal Melbourne Hospital. *Internal medicine journal*. 2006;36(1):37-42.
104. de Gatta MdMF, Revilla N, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Navarro AS. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of vancomycin in ICU patients. *Intensive care medicine*. 2007;33(2):279-85.

105. Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(9):581-9.
106. Zimmermann AE, Katona BG, Plaisance KI. Association of Vancomycin Serum Concentrations With Outcomes in Patients With Gram-Positive Bacteremia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 1995;15(1):85-91.
107. Polk RE, Healy DP, Schwartz LB, Rock DT, Garson ML, Roller K. Vancomycin and the red-man syndrome: pharmacodynamics of histamine release. *Journal of Infectious Diseases*. 1988;157(3):502-7.
108. Fahimi F, Soleymani F, Tavakoli-Ardakani M. Vancomycin Utilization Evaluation in a teaching hospital: A case-series study in Iran. *Journal of Pharmaceutical Care*. 2015;1(2):51-4.

# ANNEXES

---



## ANNEXE 01

### Fiche de Renseignements pour le Suivi Thérapeutique des Antibiotiques

Gentamicine       Vancomycine

#### Etablissement de soin

---

- Médecin traitant : .....
- Service demandeur : .....
- Adresse/ N° de téléphone : .....

#### Identifiant du patient

---

- Nom et Prénom : ..... - Date de naissance : .....
- Poids : ..... - Taille : .....
- Traité pour : .....

#### Examen clinique et microbiologique

---

- Infection bactérienne documentée cliniquement :
  - Fièvre d'origine inconnue     Choc septique     Autres (à préciser) :
- Infection bactérienne documentée microbiologiquement :
- Pathogènes :.....- Sensibilité à l'antibiotique :... - CMI (mg/L) :.....
- Localisation :..... –Pathologies sous-jacentes :.....

#### Examens biologiques

---

- |                      |                          |                       |
|----------------------|--------------------------|-----------------------|
| - <b>Bilan rénal</b> | - <b>Bilan hépatique</b> | -FNS :                |
| Urée :               | TGO/TGP :                | - <b>Ionogramme :</b> |
| Créatine :           | TG/Cholestérol :         | - <b>Glycémie :</b>   |
| Uricémie :           | Bilirubine               | <b>Audiogramme :</b>  |

#### Traitement

---

##### -Antibiotique :

- Voie d'administration :
- Début de traitement : Le...../...../.....
- Posologie :
- Dose de charge :..... –Dose d'entretien unitaire :
- Dernière modification de la posologie : Le .... /.../.....
- Dernière prise du traitement :                    Le .... /.../.....    Heure :

##### -Traitement associé :

- Médicament : .....                    .....
- Posologie :  
.....
- Rythme d'administration :                    .....
- .....

#### Raison de la demande d'analyse

---

- Manque d'efficacité     Risque de toxicité     suspicion d'interaction Mdt     contrôle

**Prélèvement et résultat analytique**

---

- Date du prélèvement : Le.../...../..... Heure :
- Taux : Cmin=.....Cmax =.....

**Réponse de l'infection au traitement**

---

Réponse complète     Réponse partielle     stable     Détérioration

**Traitement associé :**

Médicament	posologie	Rythme d'administration



### Suivi Thérapeutique : Recommandations Préanalytiques

#### Prélèvement

---

- **Nature** : sang (5ml)
- **Contenant** : tube hépariné
- **Date de prélèvement** : 48 heures après le début de traitement ou 48 heures après un changement de dose
- **Heure de prélèvement** :
  - **Cmin (taux résiduel)** : juste avant la perfusion
  - **Cmax (pic)** : 30 min après la fin de la perfusion IV (bras opposé à la perfusion) ou 1 heure après injection IM
- **Renseignements cliniques indispensables** : date de début du traitement (surtout si récent), posologie, traitements associés, signes cliniques d'inefficacité ou de surdosage.

#### Acheminement du prélèvement

---

- **Délai entre prélèvement et arrivée de tube au laboratoire**
  - ✓ < 3h si la température est < 25° pour le transport
  - ✓ Si délai > 3h, centrifuger et congeler le tube avant transport
- **Conditions de température**
  - ✓ <25°c si transport < 3 h
  - ✓ Congelé à - 20°C si transport >3 h
- **Protection de la lumière** : pas nécessaire

#### Prétraitement et conservation préanalytique

---

- ✓ Centrifuger, séparer plasma ou sérum
- ✓ Conservation à 2-8°C si analyse dans les 24h
- ✓ Congélation à -20°C si délai > 24h

#### Délai maximal admissible avant analyse

---

- ✓ Pour une bonne conservation : 24 h sans congélation à 2-8°C
- ✓ Pour l'intérêt clinique : en fonction de l'état clinique du patient, dosage généralement effectué dans les 24h qui suivent l'arrivée du tube

### ANNEXE 03 : CALCUL DE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE.

#### Formule de MDRD simplifiée :

DFG (ml/min) :  $186 * (\text{Créa}/88.4)^{-1.154} * \text{Age}^{-0.203} * (0.742 \text{ si sexe féminin}) * (1.212 \text{ si sujet noir})$

Créa : taux de créatinine en (μmol/l)/ (mg/l)/ (mg/dl)

### ANNEXE 04 : Normes des paramètres biologiques chez l'adulte.

#### ➤ BIOCHIMIE :

**Tableau 01 :** Normes des paramètres biologiques chez l'adulte.

Paramètre	Normes
Glycémie à jeun	0,7-1,10g/l
Urée	0,15-0,45g/l
Créatinine	0,55-1,30mg/dl
Albumine	34-50g/l
Triglycéride	0,4-1,50g/l

**Tableau 02:** valeurs normales de l'ionogramme sanguin.

Paramètre	Normes
Na+	135-150meq/l
K+	3,3-5meq/l
cl-	98,0-107,0meq/l
Ca2+	1,10-1,40meq

➤ Hémogramme :

**Tableau 03 :** valeurs normales de l'hémogramme.

Paramètre	Normes
Hémoglobine	Homme : 13-17g/dl Femme : 12-16g/dl
Hématocrite	Homme : 39-54 % Femme : 36-47%
Globules rouges	4,6-6,10*10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>
Globules blancs	4000-10000/mm <sup>3</sup>
Plaquettes	150000-400000/mm <sup>3</sup>

**ANNEXE 05 :**

**Tableau 04:** facteurs de conversion d'unités des paramètres biologiques.

Paramètre	Facteur de conversion d'unité
Glucose	g/l*5,55=mmol/l mmol/l*0,18=g/L
Urée	g/l* 16,7=mmol/l mmol/l*0,06=g/l
Créatinine	Mg/l*8,85=μmol/l μmol/l*0,113=mg/ l
Triglycéride	G/l*1,143=mmol/l Mmol/l*0,875=g/l
Ionogramme sanguin	meq/l*1=mmol/l mmol/l*0,06=g/l

## ANNEXE 06 : Questionnaire (Gentamicine)

En remplissant ce questionnaire, vous nous aiderez à enrichir notre mémoire de fin d'études autant que docteurs en pharmacie, Intitulé : « **Dosage et suivi thérapeutique de la Gentamicine et de la vancomycine** ».

La Gentamicine est un antibiotique aminoside qui ayant plusieurs effets indésirables graves tels que: la néphrotoxicité. Ce qui nous oblige à surveiller ses taux plasmatique pour éviter toute sorte de complication.

1/dans quels cas prescrivez-vous la Gentamicine ?

.....

2/Quelle posologie prescrivez-vous/24h ?

.....

3/Quel est le meilleur rythme d'administration ?

.....

4/En cas d'inefficacité thérapeutique de la Gentamicine, comment procédez-vous ?

.....

5/En cas de Co-thérapie, quelle famille d'antibiotique parentéral associez-vous à la Gentamicine ?

.....

6/ Demandez-vous un suivi de gentamicinémie pour vos patients ?

Oui

Non

7/connaissez-vous dans quels cas le dosage s'avère-t-il indispensable ?

Non

Oui

Lesquels ?.....

8/En cas d'effets secondaires suite à la prise de la Gentamicine, vous réagissez comment ?

.....

9/avez-vous une idée sur le laboratoire ou s'effectue le dosage ?

Oui

Non

## ANNEXE 07 : Questionnaire (vancomycine)

En remplissant ce questionnaire, vous nous aiderez à enrichir notre mémoire de fin d'études autant que docteurs en pharmacie, Intitulé : « **Dosage et suivi thérapeutique de la Gentamicine et de la vancomycine** ».

La Vancomycine est un antibiotique aminoside qui ayant plusieurs effets indésirables graves tels que: la néphrotoxicité. Ce qui nous oblige à surveiller ses taux plasmatique pour éviter toute sorte de complication.

1/dans quel cas prescrivez-vous la vancomycine en 2 eme intention après utilisation d'autres ATB ??

- Protocole médical       Fièvre résistante       Autres

2/ Quelle posologie prescrivez-vous/24h ?

- 1g       2g       3g

3/ Quel est le meilleur rythme d'administration ?

- 6 H (4 fois/24)     8 H (3fois/24)     12 H (2fois/24)       24 H (1fois/24)

4/ En cas d'inefficacité thérapeutique de la vancomycine, comment procédez-vous ?

- Surdoser     Co-thérapie     Changement de l'ATB

5/En cas de Co-thérapie, quelle famille d'antibiotique parentéral associez-vous à la vancomycine ?.....

6/ Demandez-vous un suivi de vancomycinémie pour vos patients ?

- Oui       Non

7/ connaissez-vous dans quels cas le dosage s'avère-t-il indispensable?

- Non       Oui

**lesquels ?.....**

8/En cas d'effets secondaires suite à la prise de la vancomycine, vous réagissez comment ?.....

9/avez-vous une idée sur le labo ou on fait le dosage ?

- Oui       Non

## **Titre: suivi thérapeutique de la gentamicine et de la vancomycine au niveau de CHU Tlemcen.**

**Résumé:** La gentamicine et la vancomycine sont des antibiotiques avec un faible index thérapeutique et une néphro et ototoxicité prouvées ; donc pour garantir leur efficacité et sécurité, un monitoring thérapeutique est indispensable.

**Objectifs:** Corréler la relation entre les doses administrées de ces deux antibiotiques et ses taux plasmatiques et Surveiller la fonction rénale chez les patients hospitalisés les recevant.

**Matériels et méthodes:** Dans le cadre d'une étude transversale descriptive, la mesure des pics plasmatiques et des taux résiduels, leur comparaison avec les intervalles thérapeutiques visés et l'analyse des taux de créatinine nous a permis un suivi de 24 patients hospitalisés au niveau de CHU Tlemcen.

**Résultat:** *Gentamicine:* En comparant les concentrations résiduelles de nos 7 patients à un intervalle thérapeutique des TR visé :  $C_{min} < 0.5 \mu\text{g/ml}$ , et pour un intervalle des PS visé se situant entre 30-40  $\mu\text{g/ml}$  ; la totalité des patients (100%) avaient des concentrations plasmatiques inférieures aux normes. Ceci explique l'inefficacité et augmente chez eux le risque de résistance bactérienne.

*Vancomycine:* Parmi 17 patients administrant la vancomycine par voie continue ou discontinue, et pour des intervalles thérapeutiques cibles de taux résiduels et de pics plasmatiques respectivement de 5-20 mg/L et 20-40 mg/L, 6 patients (35.29%) avaient des concentrations plasmatiques aux dessous des normes et 4 patients (23.52%) avaient des taux supérieurs aux normes.

**Conclusion:** Les résultats de notre étude et la revue de la littérature valorisent l'intérêt du suivi thérapeutique de la gentamicine et de la vancomycine.

**Mots clés:** Gentamicine, vancomycine, néphrotoxicité, suivi thérapeutique, taux résiduels, pics plasmatiques.

## **Title: Therapeutic monitoring of gentamicin and vancomycin at University Hospital Center of Tlemcen.**

**Summary:** Gentamicin and vancomycin are antibiotics with a low therapeutic index, and proven nephro and ototoxicity; so to guarantee efficiency and safety, therapeutic monitoring is essential.

**Objectives:** Correlate the relationship between the doses administered of these two antibiotics and its plasma levels and evaluate renal function in hospitalized patients receiving these two antibiotics.

**Materials and methods:** In a cross-sectional descriptive study, the measurement of plasma peaks and residual levels, their comparison with the targeted therapeutic intervals and the analysis of the evolution of creatinine levels enabled a follow-up and an evaluation of the renal function of 24 hospitalized patients.

**Result:** *Gentamicin:* By comparing the residual concentrations of our 7 patients to a target therapeutic range of TR:  $C_{min} < 0.5 \mu\text{g/ml}$  and for a target PS range of between 30-40  $\mu\text{g/ml}$ ; 7 patients (100%) had PS and TR below the intervals. This explains the inefficiency and increases the risk of bacterial resistance.

*Vancomycin:* Of 17 patients administered vancomycin continuously or discontinuously, and for therapeutic target intervals of residual levels and plasma peaks of 5-20 mg / L and 20-40 mg / L respectively, 6 patients (35.29%) had plasma levels under norms and 4 patients (23.52%) had above-standard levels.

**Conclusion:** The results of our study and the review of the literature highlight the value of therapeutic monitoring of gentamicin and vancomycin

**Keywords:** Gentamicin, vancomycin, nephrotoxicity, therapeutic monitoring, residual levels, and plasma peaks.

### **العنوان: الرصد العلاجي للجنتاميسين والفانكوميسين في المركز الجامعي لمستشفى تلمسان.**

**ملخص:** الجنتاميسين والفانكوميسين هما مضادان حيويان مع مؤشر علاجي منخفض وسمية كلوية و أذنية مثبتة لذا فان المراقبة العلاجية ضرورية لضمان الكفاءة والسلامة.

**الأهداف:** ربط العلاقة بين جرعات هذين المضادين الحيويين المستهلكة ومستويات البلازما مع تقييم وظائف الكلى عند المرضى الذين يتلقون هذين العلاجين في مستشفى تلمسان.

**المواد والطرق:** في اطار دراسة وصفية مستعرضة، يمكن قياس القيم القصوى للبلازما والمستويات المتبقية، ومقارنتها مع المجالات العلاجية المستهدفة ومتابعة تطور مستويات الكرياتينين من متابعة وتقييم وظيفة الكلى لدى 24 مريضاً يتلقون الجنتاميسين أو الفانكوميسين.

**النتائج:** جنتاميسين: بمقارنة التراكم المتبقية لمرضانا السبعة مع نطاق علاجي مستهدف أقل من 0.5 مغ/ل ومقارنة مع مجال علاجي يتراوح بين 30 و 40 مغ/ل فان المستويات المتبقية و القصوى لجميع المرضى كانت تحت المستوى المطلوب.

*فانكوميسين:* من بين 17 مريضاً يعالجون بالفانكوميسين بشكل متقطع أو متواصل، ومقارنة مع مجالات علاجية مستهدفة للمستويات المتبقية وللقيم البلازمية مقدارها 5-20 مغ / ل و 20-40 مغ / ل على التوالي، 6 مرضى (35.29%) لديهم مستويات البلازما أقل من المعايير و 4 مرضى (23.52%) مستويات أعلى من المعايير.

**الاستنتاج:** إن نتائج دراستنا ومراجعة الدراسات السابقة تسلط الضوء على قيمة المراقبة العلاجية للجنتاميسين والفانكوميسين.

**الكلمات المفتاحية:** جنتاميسين، فانكوميسين، تسمم كلوي، رصد علاجي، مستويات قصوى، مستويات متبقية.