

الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



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

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

THÈME :

**Suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine chez les
différentes populations au niveau du CHU et EHS mère-enfant de Tlemcen**

Présenté par :

**ZAROUEL Latifa
BENHACINE Nourelhouda**

Soutenu le
28 juin 2022

Jury

Président :

Dr. Guendouz. S

Maitre assistante en Pharmacologie

Membres :

Dr. Guendouz. S

Maitre assistante en Pharmacie galénique

Dr. Miloud Abid. D

Maitre assistante en Toxicologie

Encadrant :

Dr. Benaouda. A

Maitre assistante en Toxicologie

Co-Encadrant

Dr. Barka. A

Praticien Spécialiste en Toxicologie

Année universitaire : 2021-2022

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.

Dédicaces

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 sœurs Meriem et Hadjer et à **mon frère** Mohamed pour leurs encouragements permanents et leurs soutien moral. Merci de m'avoir rendu la vie plus belle, je vous aime pour toujours.

A mes grands-parents que Dieu les accueille dans son vaste paradis et à **toute ma famille** pour leur soutien tout au long de mon parcours.

A mes amis Wafaa, Amel, Souria, Chahrazed et Marwa : merci pour votre encouragement, votre aide tout au long de notre cursus; merci pour les agréables instants qu'on a partagé ensemble.

A mes amis Manel et Anfal et **ma binôme Latifa** : Merci de m'avoir accueilli, merci de me rendre les moments les plus difficiles plus agréables.

Nourelhouda

Puissant **ALLAH** le créateur du tout pour dédicaces ma première gratitude vu au tout m'avoir donné la vie, la force pour accomplir ce travail que je dédie

À mes très chers parents, source inépuisable de tendresse, de patience, de sacrifice, de vie, d'amour et d'affection qui ont partagés mes joies et mes peines, qui ont été toujours à mes côtés, et qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui. J'espère que j'ai pu vous rendre fiers de moi. *Que Dieu les garde toujours en bonne santé*

À mes chères sœurs surtout oum elkheir, mes frères et ma deuxième mère Mama Bahia, merci pour leur soutien, leur amour, leur compréhension, leur sagesse, et leur tendresse qui sont toujours pour moi sans limite.

À mon oncle préféré Lahbibe

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 toute ma famille, mes cousins Laid, Mohammed et ma cousine Wahiba pour leur soutien tout au long de mon parcours.

À mes chères belles amies Hadja, Sarra, Wafaa, Hanane, Latifa, et khawla. Pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

À mon fiancé M. Messaoudi Mourad

Merci pour ta patience, ta disponibilité, ton soutien, pour ton encouragement incessant et d'être avec moi tout au long de ce travail.

À mon binôme : Nourelhouda et sa famille, je te remercie pour ton Soutien, ta fidélité, et je te souhaite tout le bonheur du monde.

Latifa

Remerciements

Remerciements

*A notre encadrante, **Dr Benaouda.A** Maitre-assistante en Toxicologie.*

Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail et vous nous avez permis, grâce à vos compétences, de le mener à terme.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements et reconnaissance.

Merci pour votre disponibilité, nous espérons vous satisfaire.

*A notre présidente de jury, **Dr Guendouze. S** Maitre-assistant en Pharmacologie.*

Merci pour votre disponibilité, de vos encouragements durant tout notre cursus.

Aux membres de notre jury **Dr MILOUD ABID.D, Dr Guendouze. S**

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

*A notre co-encadrante **Dr. Barka. A** Praticien Spécialiste en Toxicologie*

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

***M.DIB. A** le coordinateur de service de toxicologie*

Merci pour votre aide durant tout la période de réalisation de ce travail.

Recevez l'expression de notre profond respect.

**« Tout est poison, rien n'est
poison, c'est la dose qui fait
le poison »**

Paracelse

LISTE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| Introduction | 1 |
| Chapitre I | 3 |
| 1. Historique..... | 4 |
| I.2. Définition d'un antibiotique(ATB) | 5 |
| I.3 Paramètre d'activité..... | 5 |
| I.3.1. Spectre d'activité..... | 5 |
| I.3.2 Bactéricide VS Bactériostatique..... | 5 |
| I.3.2.1 ATB bactéricides | 5 |
| I.3.2.2 ATB bactériostatiques | 5 |
| I.4 Classification | 6 |
| Chapitre II | 8 |
| II. 1. Découverte de la Vancomycine | 9 |
| II.2. Structure et propriétés physico-chimiques | 9 |
| II.2.1 Structure chimique | 9 |
| II.2.2. Propriétés physico-chimiques | 10 |
| II.3. Pharmacocinétique | 10 |
| II.3.1. Absorption..... | 10 |
| II.3.2. Distribution | 11 |
| II.3.2.1 Liaison aux protéines plasmatiques..... | 11 |
| II.3.2.2 Diffusion tissulaire | 11 |
| II.3.3. Métabolisme..... | 12 |
| II.3.4. Elimination..... | 12 |
| II.3.5. Facteurs influençant la pharmacocinétique..... | 13 |
| II.3.5.1 Contexte clinique..... | 13 |
| -Poids..... | 13 |
| -Clairance de la créatinine..... | 13 |
| II.4.5.2 Facteurs physiologique..... | 14 |
| -L'âge | 14 |

| | |
|--|-----------|
| -Grossesse et Allaitement..... | 15 |
| II.3.5.3 Facteurs pathologiques | 16 |
| -Insuffisance rénal | 16 |
| -Les grands Brulés..... | 16 |
| -Patients immunodéprimés | 16 |
| -Lésion de l'appareil auditive..... | 16 |
| II.4. Propriétés pharmacodynamique..... | 17 |
| II.4.1 Rappel sur structure du peptidoglycane | 17 |
| II.4.2 Mécanisme d'action (15) | 17 |
| II.4.3 Spectre d'activité antimicrobienne (31)..... | 17 |
| II.5. Posologie, voies et modes d'administration..... | 18 |
| II.5.1 Voie orale..... | 18 |
| II.5.2 Voie parentérale | 18 |
| II.5.3 La perfusion intermittente..... | 19 |
| II.5.3.1 Sujet normo-rénal..... | 19 |
| II.5.3.2 Sujet Insuffisant rénal non dialysé | 20 |
| II.5.3.3.Hémodialyse intermittente | 20 |
| II.5.4 La perfusion continue | 21 |
| II.6. Indications..... | 22 |
| II.6.1. Voie parentérale | 22 |
| II.6.1.1. Prophylaxie..... | 22 |
| II.6.1.2. Thérapie empirique chez les patients neutropéniques fébriles..... | 23 |
| II.6.2. Voie orale..... | 23 |
| II.6.3. Recommandation de CDC (Centers for Disease Control) de l'utilisation de la Vancomycine chez l'adulte | 23 |
| II.6.3.1.Situations dans lesquelles l'utilisation de la Vancomycine est appropriée..... | 23 |
| II.6.3.2.Situations dans lesquelles l'utilisation de la Vancomycine devrait être déconseillée | 24 |

| | |
|--|-----------|
| II.7. Contre-indications..... | 24 |
| II.8. Effets indésirable | 24 |
| II.9. Interactions médicamenteuses avec la Vancomycine..... | 25 |
| II.10 Précautions d'emploi :..... | 27 |
| Chapitre III. | 28 |
| III.1. Généralités sur le STP..... | 29 |
| III.2. Suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine..... | 32 |
| III.2.1. Les fondements du suivi thérapeutique de Vancomycine | 32 |
| III.2.2. Influence de schéma thérapeutique..... | 33 |
| □ Administration discontinue..... | 33 |
| □ Administration continue | 33 |
| III.2.3. Relation concentration-effet | 36 |
| III.2.4. Relation concentration-toxicité..... | 37 |
| III.2.5.1. Les facteurs biologiques | 37 |
| III.2.5.2. Les facteurs physiologiques :..... | 38 |
| III.2.5.3. Les facteurs individuels : | 38 |
| III.3. Réalisation de suivi thérapeutique.. | 38 |
| III.3.1. conditions pré-analytiques | 38 |
| III.3.2. Interprétation des résultats :..... | 39 |
| III.3.2.1 Sujet adulte normo-rénal..... | 40 |
| III.3.2.2 Population pédiatrique | 43 |
| III.3.2.3 Insuffisance rénale non dialysé | 44 |
| III.3.2.4 Hémodialyse | 45 |
| III.3.3. Populations particulières..... | 46 |
| III.3.3.1. L'obésité | 46 |
| III.3.3.2. Thérapie de remplacement rénal continue | 46 |
| III.3.3.3 Insuffisance hépatique | 46 |
| III.3.3.4. Grossesse..... | 46 |
| III.3.4 Interactions médicamenteuses | 46 |

| | |
|--|-----------|
| III.3.5.Méthodes de dosage..... | 47 |
| III.3.5.1. Immunopolarisation de fluorescence (FPIA)..... | 47 |
| III.3.5.2 Technique EMIT | 48 |
| III.3.5.3. Technique SLFIA (immunofluorescence de substrat marqué) | 48 |
| III.3.5.4. Immun compétition sur film mince multicouche (Opus Behring)..... | 49 |
| Partie pratique..... | 50 |
| I. Matériels et méthodes..... | 51 |
| I.1.Type d'étude..... | 51 |
| I.2.Population d'étude..... | 51 |
| I.3 Objectif d'étude..... | 51 |
| I.4 Critères d'inclusion..... | 51 |
| I.5 Critères d'exclusion..... | 51 |
| I.6.Recueil des données..... | 51 |
| I.7. Analyse statistique..... | 52 |
| I.8.Prélèvement..... | 52 |
| I.9. Dosage plasmatique de la vancomycine par la méthode EMIT | 52 |
| I.9.1. Principe de dosage | 53 |
| I.9.2. Composants de dosage (Notice de kit Emit [®] 2000 VancomycinAssay) | 54 |
| I.9.3. Préparation et conservation des composants du test | 55 |
| I.9.4. Matériel requis pour réaliser les analyses..... | 55 |
| I.9.5. Protocole opératoire..... | 56 |
| I.9.6. Performance de dosage de Vancomycine Emit [®] 2000 (VANCOMYCINE ASSAY) (64) | 57 |
| Résultats..... | 60 |
| II.1.Caractéristique de la population d'étude..... | 61 |
| II.1.1. Caractéristiques de la population générale | 61 |
| II.1.2 Répartition de la population générale | 62 |
| II.1.2.1 La répartition de la population générale selon le sexe | 62 |
| II.1.2.2 La répartition de la population générale selon l'âge | 63 |
| II.1.2.3 La répartition de la population générale en fonction de sexe et de l'âge | 63 |

| | |
|---|-----------|
| I.1.2.4. La répartition des services demandeurs de la Vancomycénimie de la population générale | 64 |
| I.1.2.5. La répartition des IMC (Indice de masse corporelle) de n=14 de la population générale | 64 |
| I.1.2.6. La répartition du motif de demande de la Vancomycénimie de n=33 de la population générale | 65 |
| I.1.2.7. La répartition de taux résiduel de premier Vancomycénimie chez la population générale | 65 |
| I.1.2.8. La répartition de la clairance rénale de la première Vancomycénimie de n=18 de la population générale | 66 |
| I.1.2.9. La répartition des médicaments néphrotoxiques associés chez la population générale | 67 |
| I.1.2.10 La répartition de la posologie, fréquence, clairance de créatinine, et résultats de la Vancomycénimie de la population générale | 69 |
| I.1.3. Répartition de la première dose et fréquence administrée et de taux résiduel par population | 71 |
| I.1.3.1. La répartition de la population adulte normo-rénale (n=19) en fonction de la fréquence d'administration et de taux résiduel | 71 |
| I.1.3.2. La répartition de la population adulte normo-rénal en fonction de la première dose et fréquence administrée | 72 |
| I.1.3.3. La répartition de la population pédiatrique et néonatale (n=10) en fonction de la fréquence d'administration et taux résiduel | 72 |
| I.1.3.4. La répartition de la population pédiatrique et néonatale (n=10) en fonction de la fréquence d'administration et la dose administrée, et en fonction de la dose administrée et le taux résiduel | 73 |
| I.1.3.5. La répartition de la population dialysé (n=2) et non dialysé (n=2) en fonction de la dose administrée et le taux résiduel et en fonction de la fréquence d'administration et le taux résiduel | 74 |
| DISCUSSION..... | 75 |
| III.1.Caractéristique générale de la population.. | 76 |
| III.1. Interprétation des résultats en fonction des différentes populations..... | 76 |

| | |
|---|-----------|
| III.1.1. Population adulte normo-rénal | 76 |
| III.1.2. Population pédiatrique | 79 |
| III.1.3. Population adulte avec insuffisance rénale non dialysée..... | 81 |
| III.1.4. Population adulte dialysés | 82 |
| Cas isolé P13 | 82 |
| Cas isolé P14 | 85 |
| III.1.6. Limite d'étude..... | 86 |
| Conclusion..... | 88 |
| V. Recommandations..... | 89 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1: Les cibles d'action des antibiotiques..... | 6 |
| Figure 2: La formule chimique développée de la Vancomycine | 9 |
| Figure 3: La clairance totale de la Vancomycine en fonction de la clairance de la créatinine | 14 |
| Figure 4: L'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans l'optimisation du traitement | 29 |
| Figure 5: Les éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour une concentration critique basse | 34 |
| Figure 6: Les éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour une concentration critique haute | 35 |
| Figure 7: La valeur de creux visée selon le type d'infection | 41 |
| Figure 8: La représentation de la méthode FPIA avec peu de substance à doser (en haut) et beaucoup de substance à doser (en bas) | 48 |
| Figure 9: L'appareil Viva.E® Siemens..... | 53 |
| Figure 10: Le principe d'analyse par méthode EMIT..... | 53 |
| Figure 11: Les calibrateuses Emit ®2000 Vancomycine | 54 |
| Figure 12: Le contrôle de Vancomycine Emit ®2000 | 55 |
| Figure 13: La courbe d'étalonnage de la Vancomycine | 56 |
| Figure 14: La répartition de la population générale selon le sexe..... | 62 |
| Figure 15: La répartition de n=33 de la population générale selon l'âge | 63 |
| Figure 16: La répartition de n=33 de la population générale en fonction de sexe et âge..... | 63 |
| Figure 17: La répartition des services demandeurs de la Vancomycénimie de la population générale d'étude | 64 |
| Figure 18: La répartition des IMC de n=14 de la population générale | 64 |
| Figure 19: La répartition du motif de demande de Vancomycine de n=33 de la population générale | 65 |
| Figure 20: La répartition de taux résiduel de première Vancomycénimie chez la population générale | 65 |
| Figure 21: La répartition de la clairance rénale de la première Vancomycénimie de n=18 de la population générale | 66 |
| Figure 22: La répartition des médicaments néphrotoxiques chez la population générale | 68 |
| Figure 23: La répartition de la population adulte normo-rénal(n=19) en fonction de la fréquence d'administration et taux résiduel..... | 71 |

| | |
|--|----|
| Figure 24: La répartition de la population adulte normo-rénal(n=19) en fonction de la première dose et fréquence administrée | 72 |
| Figure 25: La répartition de la population pédiatrique et néonatale (n=10) en fonction de la fréquence d'administration et taux résiduel..... | 72 |
| Figure 26: La répartition de la population pédiatrique et néonatale (n=10) en fonction de la fréquence d'administration et la dose administrée, en fonction de la dose administrée et le taux résiduel | 73 |
| Figure 27: La répartition de la population dialysé (n=2) et non dialysé (n=2) en fonction de la dose administrée et le taux résiduel et en fonction de la fréquence d'administration et le taux résiduel | 74 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau I: La classification des antibiotiques | 7 |
| Tableau II: Les propriétés physicochimiques de la Vancomycine..... | 10 |
| Tableau III:La diffusion de la Vancomycine dans l'organisme..... | 11 |
| Tableau IV: La demi-vie d'élimination de la Vancomycine | 12 |
| Tableau V: Le tableau récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques de la Vancomycine. | 13 |
| Tableau VI: Les caractéristiques pharmacocinétiques de la Vancomycine de l'enfant..... | 15 |
| Tableau VII: La posologie de la Vancomycine par voie orale..... | 18 |
| Tableau VIII: La posologie de la Vancomycine pour sujet adulte normo-rénale..... | 19 |
| Tableau IX:La posologie de la Vancomycine pour les nourrissons et enfants (de 1 mois à 12 ans) | 19 |
| Tableau X: La posologie de la Vancomycine des nouveau-nés(mois de 1 mois)..... | 19 |
| Tableau XI: La posologie de la Vancomycine cas d'insuffisance rénale non dialysé..... | 20 |
| Tableau XII: La posologie de la Vancomycine des patients traités par l'hémodialyse intermittente | 20 |
| Tableau XIII: La posologie de la Vancomycine cas d'administration par perfusion continue. | 21 |
| Tableau XIV: Les indications pratiques du suivi thérapeutique pharmacologique..... | 31 |
| Tableau XV: Les concentrations plasmatiques cibles..... | 37 |
| Tableau XVI: Le résumé des conditions pré-analytiques | 39 |
| Tableau XVII: Les intervalles posologiques recommandés cas des concentrations minimales cibles 15-20mg/l en fonction de la clairance de créatinine | 42 |
| Tableau XVIII: Les intervalles posologiques recommandés cas des concentrations minimales cibles 10-15 mg/l en fonction de la clairance de créatinine | 43 |
| Tableau XIX: Les intervalles posologiques de la population pédiatrique en fonction de débit de filtration glomérulaire..... | 44 |
| Tableau XX: La posologie de la Vancomycine cas d'insuffisance rénale non dialysée..... | 44 |
| Tableau XXI: La posologie de la Vancomycine des patients sous l'hémodialyse intermittente | 45 |
| Tableau XXII: Les concentrations des calibrateurs Emit [®] 2000 Vancomycine..... | 54 |
| Tableau XXIII: La valeur cible des contrôles de Vancomycine Emit [®] 2000 et leur plage tolérée | 55 |
| Tableau XXIV: Les composés répertoires qui n'interfèrent pas avec le dosage de Vancomycine..... | 59 |

| | |
|--|----|
| Tableau XXVI: La comparaison des méthodes..... | 59 |
| Tableau XXVII: Les caractéristique de la population générale | 61 |
| Tableau XXVIII: Les médicaments néphrotoxiques associés chez la population générale..... | 67 |
| Tableau XXIX:Posologie, fréquence, clairance de créatinine , et résultats de la Vancomycénimie de la population générale | 69 |
| Tableau XXX: La posologie d'entretien,taux résiduel,clairance de créatinine et médicament néphrotoxique associés des patients avec Vancomycénimie toxique | 78 |
| Tableau XXXI: Taux résiduel, posologies administrées et recommandées chez les patients pédiatrique ayant des taux résiduels sub-thérapeutique | 80 |
| Tableau XXXII: Les caractérisation de cas isolé P13 | 84 |
| Tableau XXXIII: La corrélation dose-taux et créatinine-taux de patient P13..... | 84 |

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

ATB : Antibiotique

ARN : Acide ribonucléique

ASC : L'aire Sous la Courbe

AUC : Air Under the Curve

BMR : Bactéries multi-résistantes

CDC : Centers for Disease Control

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration

CMB : Concentration minimale bactéricide.

CMI : Concentration minimale inhibitrice

Cl Cr : Clairance de créatinine

CoNS : Coagulas négative

DFG : Débit de filtration glomérulaire

EDTA : Acide éthylène diamine tétra-acétique

eGER : Débit de filtration glomérulaire estimé

EMIT: Enzysme Multiplied Immunoassay Technic

FPIA: Fluorescent polarization immunoassay

GC : Chromatographie gazeuse

HPLC : Chromatographie liquide haute performance

IgG : Immunoglobuline type G

IMC : Indice de masse corporelle.

IRA : Insuffisance rénal aigüe

IV : Intraveineuse

IVL : Intraveineuse lente

LCR : Liquide céphalo-rachidien

PG : Le peptidoglycane

PSE : Pousse seringue électrique

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline

SGB : Streptocoques du groupe B

SNC : Système nerveux central

ST+ : sus décalage de segment T

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique

T_{1/2} : Temps de demi-vie

TR : Taux résiduel

TRRC : Thérapie de remplacement rénal continue

USI : Les unités des soins intensifs

VCM : La Vancomycine

Vd : Volume de distribution

Introduction

Depuis l'utilisation historique de la sulfanilamide puis de la Pénicilline chez l'homme au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle, les preuves de l'efficacité des antibiotiques dans le traitement des maladies infectieuses ont été largement établies. Parmi ces antibiotiques on a la Vancomycine de la famille des glycopeptides, introduit il y'a 60 ans pour le traitement de SARM (Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline) et utilisée jusqu'au jour en milieu hospitalier pour les germes multi résistants en dernier recours. (1,2)

La Vancomycine est un antibiotique bactéricide, temps dépendant, de large spectre actif contre les germes à Gram positifs dont les staphylocoques (y compris le Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline SARM), les Streptocoques, Entérocoques, Pneumocoques, les bacilles à Gram positif et les anaérobies à Gram positif. (3)

Le profil des effets indésirables de la vancomycine est constitué principalement d'atteintes rénales notamment les néphropathies tubulaires aiguës. Elles sont fréquentes jusqu'à 40% des patients traités. Ces néphropathies sont favorisées par, une durée de traitement prolongée au-delà de 7 jours ou 14 jours (en fonction des études), des concentrations plasmatiques élevées, une fonction rénale altérée, l'association à d'autres médicaments néphrotoxiques, la sévérité des pathologies concomitantes. (3)

Etant donné que la Vancomycine a un index thérapeutique étroit ainsi que la variabilité intra et interindividuelles et la tendance actuelle à augmenter les taux résiduels visés, un suivi thérapeutique pharmacologique s'impose afin de maximiser l'efficacité et de minimiser la toxicité(4).

A notre connaissance, deux études ont été menées sur le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de vancomycine au niveau du CHU de Tlemcen par les internes en pharmacie. La première étude menée en 2017, avait comme but la surveillance et l'évaluation de la fonction rénale chez les nourrissons et les enfants. Alors que dans la deuxième étude menée en 2018, le but était la surveillance et l'évaluation de la fonction rénale chez les patients adultes hospitalisés au niveau du CHU Tlemcen. (5,6)

Il nous a paru intéressant de réaliser une étude prospective descriptive dont le but est de surveiller et d'évaluer l'efficacité ou la toxicité de la vancomycine utilisée dans le traitement des différentes infections et ceci dans les différents services (Hématologie, Cardiologie, Néphrologie, pédiatrie...Etc.) et chez les différentes populations (adultes et pédiatriques) avec fonction rénale normale ou altérée, afin de pouvoir adapter la bonne posologie thérapeutique.

Notre étude se concentre sur deux axes :

Une partie théorique répartie en trois chapitres :

- Un premier chapitre évoquant les notions théoriques générales sur les antibiotiques.
- Un deuxième chapitre comportant une monographie de la Vancomycine, évoquant la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la Vancomycine.

- Un troisième chapitre montrant l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine chez les différentes populations, avec les paramètres influençant et les méthodes analytiques de son dosage.

Une partie pratique : l'étude pratique comporte la collecte des informations cliniques et biologiques des patients à l'aide d'un questionnaire (Annexe I) rempli par les médecins des différents services concernés (Hématologie, Néphrologie, Cardiologie, Pédiatrie, Néonatalogie, Infectiologie, Réanimation Covid et Médecin interne), et comporte aussi le dosage de Vancomycine (Vancomycénémie) des prélèvements reçus au niveau de laboratoire de toxicologie du CHU de Tlemcen.

L'objectif

- Optimiser la prise en charge des patients et réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique dont le but est de surveiller les taux sériques de Vancomycine, afin d'éviter les sous ou surdosages qui peuvent s'avérer délétères en termes d'efficacité ou de toxicité.
- Imposer une adaptation posologique pour maintenir les taux résiduels dans l'intervalle thérapeutique cible.

L'objectif secondaire

Améliorer la collaboration entre le clinicien et l'analyste et déterminer si les cliniciens respectent le protocole d'adaptation de la posologie de la Vancomycine en fonction de la revue bibliographique et les résultats communiqués par les toxicologues.

Chapitre I

I. 1. Historique

Contrairement à une idée communément admise, les antibiotiques ne sont pas sortis un beau jour du laboratoire d'Alexander Fleming. Bien au contraire, la découverte – fortuite – de la Pénicilline s'inscrit dans un ensemble de travaux scientifiques intenses, qui culminent au XXe siècle, et visent à combattre les maladies infectieuses. Auparavant, d'anciennes préparations de pâtes moisies destinées à soigner les plaies infectées étaient connues en Chine et en Grèce. Au XIXe siècle, plusieurs scientifiques (Pasteur, Joubert, Vuillemin) avaient déjà remarqué que certains micro-organismes étaient capables d'en inhiber d'autres ou de combattre certaines maladies. Mais c'est à partir des années 1900, en même temps que le développement de la vaccination, que les scientifiques s'attaquent au problème majeur des maladies infectieuses. (7)

Paul Ehrlich, un médecin allemand qui travaille alors sur les sels d'arsenic, met au point en 1910 une molécule efficace et mieux tolérée, le Salvarsan, qui devient le traitement antisyphilitique de référence jusqu'à l'avènement de la Pénicilline. (7)

Par la suite, Ehrlich s'intéresse également aux propriétés anti-infectieuses de certains colorants. Cette piste est suivie par Gerhard Domagk, en Allemagne, qui démontre en 1935 l'efficacité antibactérienne du Prontosil : c'est le premier sulfamide, une famille de substances ayant des propriétés antibiotiques. Plusieurs milliers de molécules sont alors développées, à la suite des travaux d'Ernest Fourneau à l'Institut Pasteur. Jusqu'aux années 1940, les sulfamides règnent en maîtres sur l'antibiothérapie.(7)

C'est en 1940 qu'Howard Florey et Ernst Boris Chain, qui ont saisi l'intérêt de la découverte de Fleming, réussissent à isoler la substance responsable, la Pénicilline, en très petite quantité : cent milligrammes ! Celle-ci montre une efficacité remarquable sur le pneumocoque chez la souris. Les premiers essais sur l'homme sont concluants, mais les médecins disposent de trop petites quantités de ce nouveau médicament pour que son usage se répande.(7)

La Pénicilline pose un problème : elle est difficile à isoler et à produire. En 1941, les laboratoires Pfizer résolvent la difficulté d'une production en grande quantité, grâce à leur expérience de la fermentation en cuves, acquise dans la production d'acide citrique. La Pénicilline devient alors un médicament essentiel en cette période de guerre, pour soigner les milliers de soldats blessés. Elle fait son entrée massive en Europe à la faveur du débarquement en Normandie, et devient l'antibiotique majeur, rapidement suivie par d'autres antibiotiques découverts après la guerre (Terramycine, Chloramphénicol, etc.).(7)

I.2. Définition d'un antibiotique(ATB)

Le mot antibiotique signifie au sens étymologique : contre (anti) les organismes vivants (biotiques). Le radical «biotique » signifie ici plus précisément contre les bactéries, Le terme « *antibiotique* » est réservé à l'action d'une molécule sur les bactéries(8).

Un antibiotique est une substance chimique produite par un microorganisme (le plus souvent un champignon) et capable de détruire (bactéricide) ou d'empêcher la croissance d'autres microorganismes (bactériostatique). Par extension, toute substance naturelle ou synthétique susceptible d'empêcher le développement des microorganismes est appelée antibiotique(9).

Cette activité se manifeste de manière spécifique par l'inhibition ou la modification de certains processus vitaux des microorganismes. En fonction de la molécule, de sa concentration et du temps de contact avec les bactéries(10).

I.3 Paramètre d'activité

I.3.1. Spectre d'activité

Le spectre d'action d'un antibiotique se caractérise par l'effet de cette molécule sur une espèce bactérienne en tenant compte des résistances naturelles et acquises de cette dernière. (11).

Antibiotiques à large spectre : Aminosides, Phénicolés, Cyclines, Sulfamides.

Antibiotiques à spectre étroit : Pénicillines, Macrolides, Polymyxines, Glycopeptides.

I.3.2 Bactéricide VS Bactériostatique

I.3.2.1 ATB bactéricides

Ils détruisent les bactéries ou les germes microbiens en agissant sur la paroi, l'ADN, la membrane cytoplasmique et la synthèse des protéines (10).

I.3.2.2 ATB bactériostatiques

Ils empêchent le développement des bactéries ou germes microbiens en interférant avec :

- ❖ La synthèse des protéines bactériennes.
- ❖ La production d'ADN bactérien.
- ❖ Le métabolisme cellulaire bactérien.

La distinction entre les deux types d'activités peut se faire en comparant in vitro la CMI (concentration minimale inhibitrice) et la CMB (concentration minimale bactéricide).

Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI.

Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection in vivo ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique.

I.4 Classification

La classification des antibiotiques peut se faire selon (12):

- **L'origine** : élaborée par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi-synthétique)
- **Le spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- **La nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a l'hémi-synthèse. La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (β -lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.)
- **Le mode d'action** :
 - Inhibition de la synthèse de la paroi
 - Les fonctions de la membrane cytoplasmique
 - La synthèse protéique
 - La synthèse des acides nucléiques et le transfert de l'information génétique du chromosome vers le ribosome (mRNA)

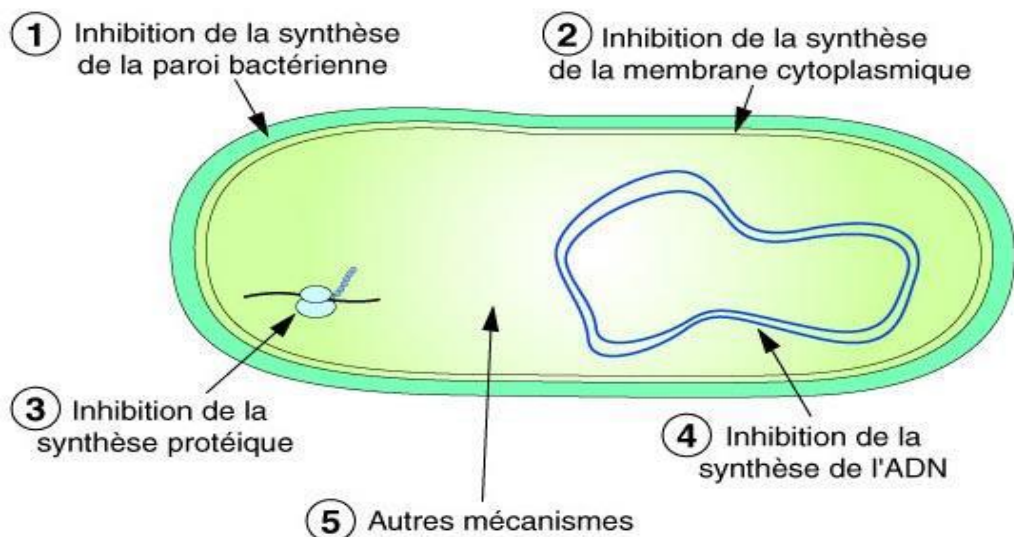


Figure1 : Les cibles d'action des antibiotiques(8).

Tableau I : La classification des antibiotiques(13)

| | |
|---|--|
| Les inhibiteurs de la synthèse de la paroi | Les Beta-Lactamines (Pénicillines, Carbapénèmes, Monobactame, Céphalosporines) Fosfomycine, Glycopeptides, |
| Les inhibiteurs de la synthèse de la membrane cytoplasmiques | Lipopeptides, polymyxines. |
| Inhibiteurs de la synthèse des protéines | Aminosides, Macrolides Et Apparentes (Macrolides Vrais, Lincosamides, Kétolides, Synergistines) Phenicoles, Cyclines, Acides Fusidiques, Oxazolidinones. |
| Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Quinolones : <ul style="list-style-type: none"> ○ Quinolones urinaires (quinolones 1ère génération, fluoroquinolones) ○ Quinolones systémiques (fluoroquinolones) ○ Quinolones antipneumococciques (fluoroquinolones) ▪ Quinoléines ▪ Mupirocine ▪ Autres (rifamycin) |
| Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique | Sulfamides |
| Mécanismes complexes ou méconnus | produits nitres (nitrofurames, nitroimidazoles), antituberculeux |

Chapitre II

II. 1. Découverte de la Vancomycine

Il s'agit d'un agent antibiotique naturel de structure glyco-peptidique « temps dépendant » découvert en 1956 sur des cultures d'Actinomycètes : Streptomyces Orientalis. Cet antibiotique a occupé la première place des drogues anti-staphylococcique majeures en raison de son spectre étroit et de l'absence relative de résistance(6,14).

II.2. Structure et propriétés physico-chimiques

II.2.1 Structure chimique

La Vancomycine est un glycopeptide tricyclique dichloré possédant une chaîne hepta-peptidique liée par une liaison carbone-carbone et une liaison éther comportant cinq cycles aromatiques (partie active de la molécule) auquel sont rattachées deux tyrosines chlorées, trois phénylglycines substituées, du glucose, un sucre aminé (la Vancosamine), de la N-méthyl-leucine et de l'acide amide aspartique la Vancomycine subit une variété des interactions ioniques en solution du PH et compositions différents (5,6,14).

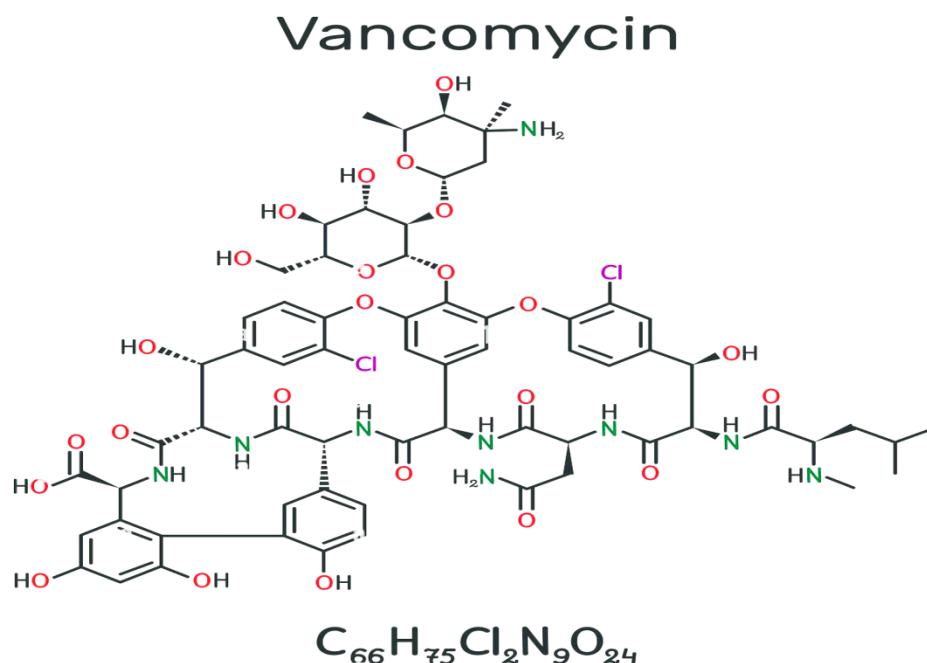


Figure 2 : La formule chimique développée de la Vancomycine(15).

La présence de ces nombreuses fonctions et groupes ionisables contribue à expliquer deux propriétés chimiques remarquables de cette substance, à savoir, la possibilité de liaison avec les ions métalliques et, au niveau de la paroi bactérienne, la formation de complexes avec les peptides terminés par certaines séquences d'acides aminés.

La structure chimique exacte de la Vancomycine fut déterminée en 1978 par une analyse basée sur la diffraction aux rayons X (14).

II.2.2. Propriétés physico-chimiques

Le chlorhydrate de Vancomycine est une poudre blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau. En revanche, elle est peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans le chloroforme. Sa solubilité dans l'eau dépend du pH.

Ainsi, la Vancomycine est très soluble au pH de reconstitution (pH = 4), alors que sa solubilité diminue lorsque le pH tend vers la neutralité.

Enfin, la Vancomycine est soluble en pH alcalin mais ce dernier lui confère une instabilité en solution.

La concentration minimale à laquelle la précipitation se produit à pH 7 est d'environ 12mg/ml, soit une concentration 1000 fois supérieure aux concentrations susceptibles d'être observées dans les tissus de patients traités par Vancomycine(14).

Tableau II : Les propriétés physicochimiques de la Vancomycine(14).

| Molécule | Formule brute | Poids moléculaire |
|-------------|-----------------------------|------------------------|
| Vancomycine | $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$ | 1449,254 ± 0,071g.mole |

II.3. Pharmacocinétique

II.3.1. Absorption

La Vancomycine par voie orale est très peu résorbée par le tractus gastro-intestinal avec une biodisponibilité souvent inférieure à 5%. Cependant, en cas d'entérocolite, il y a possibilité de résorption avec passage systémique. La forme orale est par conséquent, réservée au traitement des colites pseudomembraneuses causées par une toxine produite par le *Clostridium difficile* et pour la décontamination du tube digestif.

L'administration de Vancomycine par voie orale ne nécessite pas la mise en place d'un suivi des concentrations sériques de Vancomycine(6,16).

Elle est administrée par voie intraveineuse pour le traitement des infections systémiques. La solution a un Ph= 3.5 ce qui exclut l'administration intramusculaire[possibilité d'une nécrose tissulaire au point d'injection](5,6,16). La Vancomycine peut être également administrée par voie intrapéritonéale. Ainsi, 54 à 65% d'une dose de Vancomycine administrée en 6 heures est absorbée.

En revanche, les données concernant son administration par voie intrathécale, intracardiaque ou intra-vitréenne restent limitées à ce jour(14).

II.3.2. Distribution

La distribution de la Vancomycine est caractérisée par un volume de distribution (Vd) de 0,4 à 1 L/kg dont la variabilité interindividuelle est très importante(17).

II.3.2.1 Liaison aux protéines plasmatiques

Le taux de la liaison de la Vancomycine aux protéines diffère selon les auteurs. Seule la fraction libre est capable de diffuser au sein des tissus. Une fois parvenu dans le liquide interstitiel, l'antibiotique peut à nouveau se fixer en partie aux protéines.

Chez l'homme, la liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 50 à 55 % (mesures réalisées par ultrafiltration à une concentration sérique de 10 mg/l à 100 mg/l) (14).

II.3.2.2 Diffusion tissulaire

La diffusion tissulaire est assez bonne dans les liquides (pleural, synovial, péritonéal et péricardique), mais nulle dans le liquide céphalorachidien si les méninges sont saines, et aléatoire lorsque celles-ci sont enflammées (concentration de 10 à 20 % des concentrations sériques).

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.

Le phénomène de redistribution des concentrations de Vancomycine rend plus difficile l'analyse du pic de concentration plasmatique du médicament, car il existe une variation selon l'âge de l'individu (18).

Tableau III: La diffusion de la Vancomycine dans l'organisme(5)

| | Poumons | Urine | LCR | Bile | Os | Prostate |
|------------------------------------|---------|-------|-----|------|----|----------|
| Diffusion de la Vancomycine | ++ | ++ | + | + | + | + |

+ : diffusion moyenne ; ++ : diffusion bonne ; LCR : Liquide céphalo-rachidien

II.3.3. Métabolisme

La Vancomycine est très peu métabolisée. Approximativement à 90 % d'une dose administrée par voie IV peut être retrouvée sous forme inchangée dans les urines de 24 heures. Le foie serait impliqué minoritairement dans le métabolisme de la Vancomycine puisque de faibles quantités sont retrouvées dans la bile après la dose administrée(14).

II.3.4. Elimination

Le médicament est éliminé par excrétion rénale. Environ 90 % de la dose administrée est excrétée par filtration glomérulaire. La clairance est linéairement liée au taux de filtration glomérulaire (18,19).

La clairance plasmatique moyenne est d'environ 0,058 L/kg/heure et la clairance rénale moyenne est d'environ 0,048 L/kg/heure. Bien que la Vancomycine ne soit pas éliminée par l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale, il y a eu quelques rapports faisant état d'une amélioration de la clairance de la Vancomycine lors d'hémoperfusion et hémofiltration(5).

Tableau IV : La demi –vie d'élimination de la Vancomycine(5).

| Sujet | La demi –vie d'élimination de la Vancomycine (heure) |
|---|---|
| Prématuré | 10 |
| Nouveau-né | 7 |
| Nourrisson | 4 |
| Enfant | 2-3 |
| Adolescent-Adulte (fonction rénal normal) | 5-8 |
| Les personnes âgées (> 65 ans) | 12 |
| Insuffisant rénal | 120-140 |

Tableau V : Le tableau récapitulatif des paramètres pharmacocinétiques de la Vancomycine(17).

| Vancomycine | |
|---------------------|---|
| Absorption | <i>Per os</i> : nulle (sauf en présence d'inflammation importante de la paroi digestive) |
| Distribution | Temps de demi-vie($T_{1/2}$) <ul style="list-style-type: none"> • Si fonction rénale normale : 4 à 6 heures • Si fonction rénale altérée : augmenté (variable selon la fonction rénale) |
| | Volume de distribution (V_d) <ul style="list-style-type: none"> = 0,4 à 1 L/kg • Grande variabilité interindividuelle |
| Métabolisme | Très peu métabolisée |
| Élimination | Principalement par filtration glomérulaire sous forme Inchangée 80 à 90% excrétée en 24 h pour un usager avec une fonction rénale normale |

II.3.5. Facteurs influençant la pharmacocinétique

Certains facteurs physiologiques ou physiopathologiques sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique de la Vancomycine. Ces facteurs sont responsables de la variabilité interindividuelle et intra-individuelle qu'il faut prendre en compte dans l'adaptation individuelle des posologies (20).

II.3.5.1 Contexte clinique

a. Poids

Des changements physiologiques importants ont été observés chez des patients très obèses. 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 (6,20).

b. Clairance de la créatinine

La clairance totale de la Vancomycine se diminue proportionnellement avec la clairance de la créatinine. Une revue de la littérature de 25 modèles pharmacocinétiques de la Vancomycine réalisés sur des populations différents de nouveau-nés, d'adultes ou de patients âgés, rapporte que la clairance de la créatinine explique 20 à 30 % de la variabilité interindividuelle de la clairance de la Vancomycine(5,21).

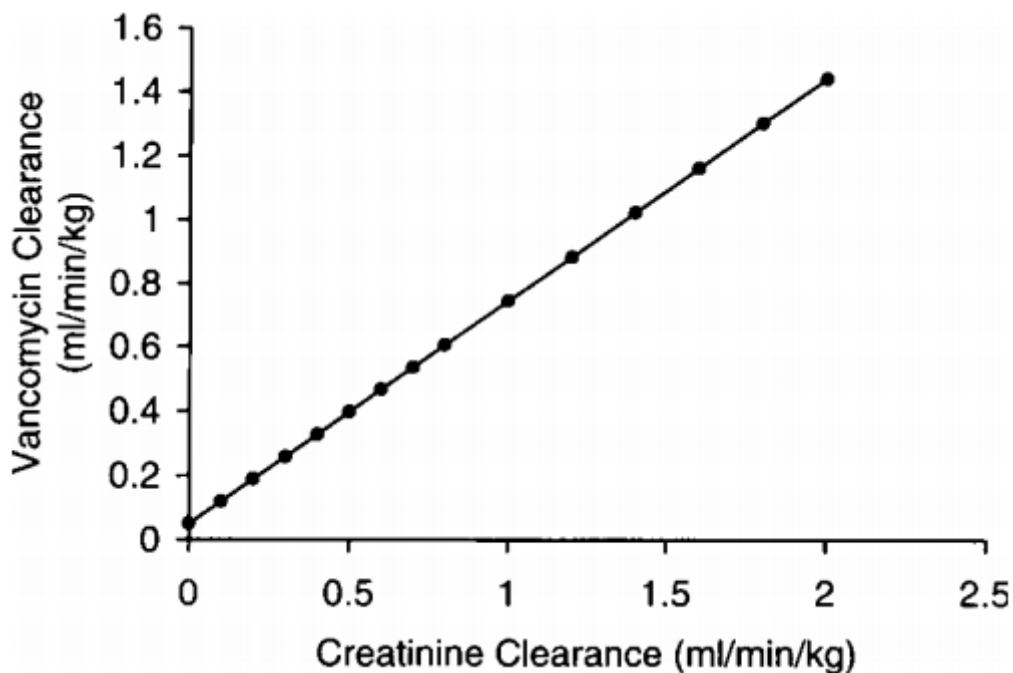


Figure 3 : La clairance totale de la Vancomycine en fonction de la Clairance de la créatinine(21).

II.3.5.2 Facteurs physiologique

a. L'âge

✚ Nouveau-né et nourrisson

Les nouveau-nés prématurés et les jeunes nourrissons présentent une demi-vie d'élimination légèrement plus élevée que celle des enfants, est probablement dû à l'immaturation de leur fonction rénale.

Donc il est recommandé de vérifier si on atteint les concentrations sériques de Vancomycine recherchées.

Le débit de filtration glomérulaire et la clairance de la Vancomycine sont diminués chez l'enfant prématuré. Par conséquent, cette clairance plus faible résulte en une demi-vie plus longue que celle rapportée chez les enfants nés à terme (10 vs 7 heures, respectivement).

Ces résultats suggèrent donc une relation entre la demi-vie de la Vancomycine et l'âge gestationnel de l'enfant, incitant ainsi à l'adaptation des intervalles posologiques chez le prématuré (5,6,14,16,22).

✚ Enfant (>1 an)

Les enfants éliminent la Vancomycine deux fois plus vite que les adultes.

L'administration concomitante de Vancomycine et d'agents anesthésiques a été associée à un érythème et des bouffées congestives du type histaminique chez les enfants.

Chez l'enfant de 5 à 10 ans, la demi-vie d'élimination est nettement inférieure à celle de l'adulte puisqu'elle est approximativement de 2 à 3 heures. En revanche, la clairance de la Vancomycine chez l'adolescent est proche de celle observée chez l'adulte (5,14,16,22).

Tableau VI: Les caractéristiques pharmacocinétiques de la Vancomycine de l'enfant(14).

| | Nouveau-Né | | | Nourrisson (< 1 an) | Enfant (entre 5 à 10 ans) |
|--------------------------|---------------------|----------------------|---------|------------------------|---------------------------------|
| | Prématuré <1000g | Prématuré > 1000g | à terme | | |
| Cl (ml/min/kg) | 1.1 | 1.03 | 1.1 | 2.8 | 5.6 |
| Vd (L/kg) | 0.97 | 0.45 | - | 0.8 | 0.7 |

✚ Sujet âgé

Les doses de Vancomycine doivent être ajustées chez les patients âgés. La baisse naturelle du débit de filtration glomérulaire avec l'âge peut entraîner une augmentation des taux sériques de Vancomycine si on n'ajuste pas les doses.

Donc les sujets âgés présentent une demi-vie augmentée et plus dispersée, d'où l'intérêt d'un suivi thérapeutique pharmacologique (16,20,22).

b. Grossesse et Allaitement

Possibilité de lésions auditives et rénales chez des enfants de mères traitées au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse ; l'utilisation de la Vancomycine n'est donc pas envisagée chez la femme enceinte sauf si c'est avéré vraiment nécessaire.

La Vancomycine est excrétée dans le lait maternel humain. On agira donc avec prudence si on envisage de l'administrer à une femme qui allaite.

Étant donné le potentiel d'effets indésirables, on devra décider soit d'arrêter l'allaitement, soit d'arrêter l'administration du médicament en prenant en considération l'importance du traitement pour la mère(16,22).

II.3.5.3 Facteurs pathologiques

a. Insuffisance rénale

La Vancomycine étant éliminée presque exclusivement par voie rénale, la demi-vie d'élimination est allongée en fonction du degré de l'insuffisance rénale. Ainsi, la demi-vie de la Vancomycine chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale est de l'ordre de 7 jours. La surveillance rénale est indispensable. Il existe donc un risque d'accumulation et de surdosage chez ces patients. (5,14)

b. Les grands Brûlés

Les brûlures sévères sont connues pour provoquer une multitude de changements physiopathologiques qui peuvent résulter en une altération considérable de la pharmacocinétique des médicaments, incluant une augmentation de la clairance rénale durant la phase hyper-métabolique (48 heures après les brûlures).

La Vancomycine étant éliminée par la voie rénale, sa clairance se trouve donc augmentée chez les grands brûlés, il est souvent nécessaire d'augmenter les doses, avec un contrôle des taux plasmatiques (22,23).

c. Patients immunodéprimés

Les patients neutropéniques fébriles présentent fréquemment un Vd augmenté, incitant à la nécessité d'augmenter les doses d'antibiotiques pour obtenir une efficacité thérapeutique(14)

d. Lésion de l'appareil auditive

Les premières études ont attribué l'ototoxicité aux impuretés ou à d'autres agents ototoxiques administrés avec la Vancomycine tels que les Aminosides, la Kanamycine et la Streptomycine qui peuvent avoir une toxicité additive ou synergique lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec la Vancomycine. Le véritable risque d'ototoxicité est faible en absence de facteurs de risques surajoutés (traitement concomitant avec des agents ototoxiques). La surveillance des niveaux sériques de Vancomycine afin de prévenir l'ototoxicité n'est pas recommandée car cette toxicité est rarement associée à une monothérapie et n'est pas corrélée avec les concentrations sériques de la Vancomycine. La surveillance peut être plus judicieuse lorsque d'autres agents ototoxiques, tels que les Aminosides, sont co-administrés avec la Vancomycine(5).

II.4. Propriétés pharmacodynamique

II.4.1 Rappel sur structure du peptidoglycane

Le peptidoglycane (PG) est un polymère élastique et en forme de filet qui entoure la membrane cytoplasmique dans la plupart des bactéries. Il est suffisamment rigide pour maintenir la forme cellulaire bactérienne spécifique à l'espèce, servant d'échafaudage pour attacher les protéines et autres polymères, mais aussi suffisamment poreux pour permettre la diffusion de signaux chimiques, de nutriments et les facteurs de virulence (24).

II.4.2 Mécanisme d'action

La Vancomycine est un antibiotique bactéricide naturel, isolée d'*Amycalatopsis orientalis* (anciennement *Streptomyces orientalis*) appartenant à la famille des glycopeptides tricycliques.

Son activité bactéricide s'exerce par inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne, au niveau de la polymérisation de celle-ci, et également par altération de la membrane cytoplasmique et inhibition de la synthèse d'ARN.

Cet antibiotique inhibe la synthèse du composant essentiel de la paroi, le peptidoglycane, en se liant à son précurseur. La liaison est due à l'affinité de la Vancomycine pour l'acide aminé terminal du précurseur, la D'alanine.

Le branchement du précurseur au peptidoglycane en cours d'élongation par les enzymes transpeptidases et transglycosylases est ainsi rendu impossible.

Elle est active essentiellement sur les bactéries Gram positif, et aucune action in vitro n'a été retrouvée sur les bactéries Gram négatif, les mycobactéries ou les champignons.

Son efficacité maximale se situe à pH alcalin.

Il n'existe pas de résistance croisée avec d'autre ATB.

Le développement de la résistance bactérienne est lent et réduit(25).

II.4.3 Spectre d'activité antimicrobienne

Espèces habituellement sensibles

- Staphylocoques (y compris les souches résistantes à la méthicilline) ; Streptocoques (compris les Pneumocoques) ; Corynebactéries, Listeria, Gemella, Clostridium (y compris *C.difficile*), Peptostreptococcus, Entérocoques. (25)

Espèces résistantes

-*Nocardiaasteroides* , *Leuconostoc*, *Pediococcus* , *Erysipelothrix* , *lactobacilles* ,Mycobactéries, l'ensemble des bactéries à Gram négatifs , Rickettsies , *Coxiella* , *Mycoplasma* , *Chlamydiae* , Tréponèmes , Leptospires. (25)

Remarque : Certaines espèces bactériennes ne figurent pas dans le spectre en l'absence d'indication clinique.

II.5. Posologie, voies et modes d'administration**II.5.1 Voie orale**

Pour la voie orale, aucune adaptation de posologie n'est nécessaire(16).

Tableau VII : La posologie de la Vancomycine par voie orale(16,25).

| Voie orale | Adulte | Enfant |
|-------------------|--|----------------------------|
| | 500mg à 2 g/j en 3 ou 4 prises pdt 7 jrs | 40mg/kg/j en 3 ou 4 prises |

II.6.2 Voie parentérale

En raison du caractère temps-dépendant de la bactéricidie et de l'absence d'effet post-antibiotique, le mode d'administration optimal devra entraîner la présence de concentration d'ATB en permanence supérieures à la concentration minimal inhibitrice (CMI) au site d'infection. {Citation}

Le plus souvent, la Vancomycine est administrée sous forme de perfusion intermittente lente (60 minutes), le produit étant dilué dans 200 ml de soluté glucosé isotonique ou de sérum physiologique.

On peut aussi utiliser une perfusion continue ;dans ce cas-là, on ajoute deux à quatre flacons de la solution primitive à un volume suffisamment important de solvant de façon à pouvoir administrer la dose quotidienne désirée lentement par goutte-à-goutte intraveineux sur une période de 24 h(25).

II.5.3 La perfusion intermittente

II.5.3.1 Sujet normo-rénal

Tableau VIII: La posologie de la Vancomycine de sujet adulte normo-rénal(25,26).

| Voie d'administration | Dose de charge (mg/kg/j) | Dose de maintenance (mg/kg/j) | Dose de charge maximale (g) |
|-----------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Voie parentérale | 25-30 | 500mg/6 h Ou 1g/12h | 3.5 |

Tableau IX: La posologie de la Vancomycine des nourrissons et enfants (de 1 mois à 12 ans)(16)

| Voie d'administration | Schéma | Dose | Intervalle (heures) | Dose maximale (g/jour) |
|-----------------------|-----------------------------------|------------------|---------------------|------------------------|
| Voie parentérale | Schéma traditionnelle | 40-60 mg/kg/jour | 6-8 | 2 |
| | Schéma des infections plus graves | 15 mg/kg/dose IV | 6 | 4 |

Tableau X: La posologie de la Vancomycine des nouveau-nés (moins de 1 mois)(16)

| Age gestationnel corrigé (semaines) | Age postnatal (jours) | Mg/kg/dose IV | Intervalle (heures) |
|-------------------------------------|-----------------------|---------------|---------------------|
| 29 ou moins | 0-14 | 10-15 | 18 |
| | 15 ou plus | 10-15 | 12 |
| 30-36 | 0-14 | 10-15 | 12 |
| | 15 ou plus | 10-15 | 8 |
| 37-44 | 0-7 | 10-15 | 12 |
| | 8 ou plus | 10-15 | 8 |
| 45 ou plus | tous | 10-15 | 6 |

II.5.3.2 Sujet Insuffisant rénal non dialysé

Tableau XI : La posologie de la Vancomycine : le cas d'insuffisant rénal non dialysé(17).

| | | | | | |
|---|------------------------------|---|------------------------|-------------------|--------------------|
| Dose de charge | 20 à 25 mg/kg | | | | |
| Dose d'entretien | Cl (Cockcroft-Gault)* | Cr | Poids réel (kg) | | |
| | | | < 60 kg | 60 à 80 kg | 81 à 100 kg |
| | | | | | >100kg |
| | >90 ml/min | | 750mg q8h | 1000 mg q8h | 1250 mg q8h |
| | 50 à 90 ml/min | | 750 mg q12h | 1000 mg q12h | 1250 mg q12h |
| 15 à 49 ml/min | | 750 mg q24h | 1000 mg q24h | 1250 mg q24h | |
| | < 15 ml/min | <p>- Si dose de charge reçue, faire un dosage de Vancomycine 4 h après la dose de charge (sans redonner d'autres doses de Vancomycine).</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Si résultat >20 mg/L, refaire un dosage 12 heures plus tard ; ◦ Si résultat < 20 mg/L, donner une dose de 15mg/kg, puis refaire un dosage 24 h plus tard. <p>-Si dose de charge non reçue, administrer une dose de 15mg/kg et faire un dosage dans 24 h.</p> | | | |
| <p>*Pour les patients ayant un IMC \geq 30, la Cl Cr doit être calculée avec le poids de dosage.</p> <p>*Pour les patients de très faible poids ou très âgés, comparer la Cl Cr obtenue par la Formule Cockcroft-Gault avec celle du DFG ajusté à la surface corporelle. Utiliser l'une ou l'autre selon le jugement clinique.</p> | | | | | |

CL Cr : Clairance de créatinine. **DFG** : Débit de filtration glomérulaire. **IMC** : indice de masse corporelle

II.5.3.3.Hémodialyse intermittente

Tableau XII : La Posologie de la Vancomycine des patients traités par l'hémodialyse intermittente(16).

| | | | |
|--------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|
| Poids | <70 kg | de 70 à 100 kg | >100 kg |
| Dose de charge | 1 000 mg | 1 250 mg | 1 500 mg |
| Doses de maintien | 500 mg | 750 mg | 1 g |

II.5.4 La perfusion continue

L'objectif est d'obtenir des concentrations de 20 à 40 mg/l pour une administration continue (variable selon le site d'infection et la CMI, sur avis spécialisé). Le suivi thérapeutique pharmacologique plasmatique peut être réalisé dès la 24^{ème} heure en perfusion continue si la dose de charge a bien été effectuée. Un contrôle des concentrations plasmatiques est nécessaire :

- **Jusqu'à stabilisation des concentrations** avec au moins 2 prélèvements à 72 heures qui reste dans les objectifs de concentration.
- **Après 24-48h suivants une modification de dose.**
- **En cas de survenue d'évènements pouvant modifier les concentrations** (insuffisance rénale, modification du volume de distribution, autres traitements néphrotoxiques...)(27).

Ces posologies sont données à titre indicatif, les posologies étant adaptées par suivi thérapeutique pharmacologique.

Tableau XIII : La posologie de la Vancomycine : le cas d'administration par perfusion continue(27).

| Sujet | dose de charge | Dose d'entretien |
|---------------------------------|---------------------------------------|---|
| Adulte normo-rénal | 30 - 40 mg/kg/j en 1 PSE de 24 heures | Modification de la posologie en fonction des concentrations plasmatiques obtenues |
| Adulte insuffisant rénal | 1 g | Adaptation de la posologie en fonction des concentrations plasmatiques. |
| Enfant | 15 mg/kg/j sur 1 heure | 40-60 mg/kg/j (adaptation selon les concentrations plasmatiques) |

PSE : Pousse seringue électrique

II.6. Indications

II.6.1. Voie parentérale

La Vancomycine est indiquée pour le traitement d'infections graves causées par des souches sensibles de staphylocoques résistants à la méthicilline (résistants aux bêta-lactamines). Elle est indiquée pour les patients allergiques à la Pénicilline, pour les patients qui ne peuvent pas recevoir ou qui n'ont pas répondu à d'autres médicaments, y compris les Pénicillines ou les Céphalosporines, et pour les infections causées par des organismes sensibles à la Vancomycine qui sont résistants à d'autres médicaments antimicrobiens. (28)

La Vancomycine est indiquée aussi pour le traitement de l'endocardite staphylococcique et d'autres infections staphylococciques, y compris septicémie, ostéomyélite, pneumonie et infections de la peau et de la structure de la peau. En outre, il est utilisé pour le traitement entérocoques (en association avec des aminoglycosides), streptococciques et endocardite diphthéroïde. (28)

En combinaison avec la Rifampine, un Aminoglycoside, ou dans les deux cas, la Vancomycine a été utilisée dans l'endocardite de la valvule prothétique précoce causée par *S. epidermidis* ou diphthéroïde. La Vancomycine a également été utilisée pour prophylaxie contre l'endocardite bactérienne chez les patients allergiques à la Pénicilline.(28)

II.6.1.1. Prophylaxie

- Étant donné que le *S. agalactiae* (streptocoques du groupe B) présentant une résistance in vitro à la clindamycine et à l'érythromycine a été signalée de plus en plus fréquemment, des tests de sensibilité in vitro des isolats cliniques obtenus lors du dépistage prénatal du SGB sont nécessaires. Si les tests de sensibilité in vitro ne sont pas possibles, si les résultats sont inconnus ou si des isolats sont résistants à l'érythromycine ou à la clindamycine, la Vancomycine doit être utilisée pour la prophylaxie intra-partum chez les femmes allergiques à la Pénicilline à haut risque d'anaphylaxie avec les β -lactamines (29).

Prophylaxie péri-opératoire pour réduire le risque d'infection chez les patients subissant une chirurgie cardiaque, chirurgie thoracique non cardiaque ou chirurgie vasculaire dans des établissements où *S. epidermidis* résistant à l'oxacilline sont des causes fréquentes d'infection des plaies postopératoires. Également utilisée dans ces procédures lorsque les médicaments de premier choix (Céfazoline, Céfuroxime) ne peuvent pas être utilisés parce que le patient est hypersensible aux β -lactamines (29).

II.6.1.2. Thérapie empirique chez les patients neutropéniques fébriles

A été utilisé en association avec 1 ou 2 autres anti-infectieux pour le traitement anti-infectieux empirique des infections bactériennes présumées chez les patients neutropéniques fébriles.

Certains cliniciens suggèrent qu'il peut être prudent d'inclure la Vancomycine dans un schéma thérapeutique initial chez des patients sélectionnés présentant des infections graves liées au cathéter cliniquement suspectées (p. ex., bactériémie, cellulite) ; colonisation connue avec *S. pneumoniae* résistant à la Pénicilline et aux céphalosporines ou *S. aureus* résistant à l'Oxacilline (résistant à la méthicilline) ; résultats initiaux de l'hémoculture indiquant la présence de bactéries à Gram positif ; ou d'hypotension ou d'autres signes de troubles cardiovasculaires.

Si la Vancomycine est incluse dans un schéma thérapeutique initial, celui-ci doit être interrompu dans les 24 à 48 heures si les résultats des cultures n'identifient pas de bactéries gram-positives sensibles au médicament. (29)

II.6.2. Voie orale

- Entéocolite staphylococcique.
- Colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*.
- Décontamination du tube digestif (surtout utilisée en préparation de chirurgie digestive en association aux aminosides chez les immunodéprimés) (16)

II.6.3. Recommandation de CDC (Centers for Disease Control) de l'utilisation de la Vancomycine chez l'adulte

II.6.3.1. Situations dans lesquelles l'utilisation de la Vancomycine est appropriée

- Traitement d'une infection grave due à Gram positif micro-organismes résistants aux β -lactamines
- Allergies graves aux antimicrobiens β -lactame dans le traitement des infections causées par des microorganismes à Gram positif
- Prophylaxie de l'endocardite chez les patients à risque élevé
- Prophylaxie des interventions chirurgicales à risque élevé pour le SARM ou le SARM infections impliquant l'implantation de matériaux ou de dispositifs prothétiques
- Patients neutropéniques fébriles avec des preuves qui suggèrent un Infection à Gram positif et admis dans les hôpitaux
- Prévalence des infections par le SARM
- Colite associée aux antibiotiques lorsqu'il y a un problème avec traitement au métronidazole ou potentiellement mortel (par voie orale Vancomycine) (30)

II.6.3.2. Situations dans lesquelles l'utilisation de la Vancomycine devrait être déconseillée

- Prophylaxie pour les interventions chirurgicales de routine.
- Prophylaxie pour les patients en péritonéale ambulatoire continue dialyse ou hémodialyse.
- Prophylaxie pour l'infection ou la colonisation des habitations centrales ou cathéters intravasculaires périphériques.
- Thérapie antimicrobienne empirique pour un patient neutropéniques fébrile, autres que les patients qui ont des preuves initiales de Gram positif.
- les micro-organismes et les patients admis dans les hôpitaux avec prévalence élevée des infections par le SARM (staphylocoque résistant à la méthicilline).
- Thérapie empirique continue lorsque les cultures sont négatives pour β -lactame résistant Microorganismes Gram positif.
- Traitement du staphylocoque à coagulase négative basé uniquement sur une seule culture sanguine positive entre plusieurs cultures sanguines.
- Traitement des microorganismes Gram positif sensibles aux β -lactamines chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
- Éradication de la colonisation du SARM (staphylocoque résistant à la méthicilline).
- Colite associée aux antibiotiques primaires.
- Application topique ou irrigation de la solution de Vancomycine.
- Décontamination sélective du tube digestif. (30)

II.7. Contre-indications

La Vancomycine est contre-indiquée chez les patients qui y sont allergiques. (31)

II.8. Effets indésirable

- L'hypersensibilité (allergique ou par dégranulation directe des mastocytes). Les perfusions de Vancomycine doivent être effectuées sur une période ≥ 60 min pour éviter le syndrome de l'homme rouge, réaction liée à l'histamine qui peut entraîner un prurit et des bouffées de chaleur sur le cou et les épaules. D'autres réactions d'hypersensibilité (p. ex., éruption, fièvre) peuvent survenir, en particulier lorsque le traitement dure > 2 semaines.
- Les autres effets néfastes comprennent une neutropénie et une thrombopénie réversible.
- La néphrotoxicité est rare, sauf si des doses élevées sont utilisées ou si d'autres néphrotoxines (p. ex., aminosides) sont administrées en même temps. Certains rapports suggèrent que l'utilisation concomitante de Pipéracilline/Tazobactam peut également augmenter le risque de néphrotoxicité.
- Une phlébite peut se produire, rarement, lors d'une perfusion IV.
- L'ototoxicité dose-dépendante, est inhabituelle avec les formulations actuelles ; l'incidence est augmentée lorsque la Vancomycine est donnée en même temps que d'autres médicaments ototoxiques. (31)

- Le taux de potassium : le rapport-cas d'une femme de 81 ans qui avait subi une hypokaliémie provoquée par la Vancomycine tout en traitant une plaie chirurgicale infectée. Elle était sous l'utilisation chronique de Losartan pour l'hypertension artérielle, mais elle n'était pas diabétique. Le potassium dans le sérum a atteint des niveaux extrêmement bas pendant l'utilisation de cet antibiotique – malgré le repositionnement intraveineux – et est revenu à la normale immédiatement après l'arrêt du médicament, en deux occasions différentes. Des taux urinaires élevés de potassium indiquaient une déperdition rénale de potassium, mais les taux sériques de créatinine sont demeurés dans la plage normale tout au long de l'hospitalisation (32).
- Hématologique : thrombocytopénie, pancytopenie, neutropénie et l'agranulocytose sont des accidents rare et réversible et associé au duré de traitement prolongé sous Vancomycine, le mécanisme derrière la neutropénie n'est pas clair, et pour la thrombocytopénie les auteurs disent qu'elle est peut être associés au anticorps IgG anti plaquette Vancomycine-dépendant (33)
- Hépatique : d'après une vérification systémique de 20 études contrôlées randomisées chez 7419 patients, on a observé une incidence plus élevée d'événements hépatiques, particulièrement une augmentation des activités sériques des amino-transférases, chez ceux qui ont reçu de la Vancomycine, soit en monothérapie ou en thérapie combinée (Risque relatif regroupé=1,95; Intervalle de confiance à 95 % =1,62, 2,36) (33).

II.9. Interactions médicamenteuses avec la Vancomycine

✓ *Antibiotiques aminoglycosides*

La Vancomycine est plus néphrotoxique que la Teicoplanine lorsqu'elle est combiné avec des aminoglycosides. (33)

✓ *Antibiotiques beta-lactames*

La Vancomycine et la Ceftazidime sont incompatibles in vitro à cause des précipitations dues au pH alcalin de la Vancomycine par rapport à la Ceftazidime. Ce phénomène était dans deux cas d'endophtalmie post-traumatique.

La Co-administration d'Imipénème + Cilastatine peut réduire la néphrotoxicité de la Vancomycine, comme le suggère une étude chez le rat. (33)

✓ *Céphalosporines*

La Ceftazidime a formé des micro-précipités lorsqu'elle a été mélangée avec la Vancomycine. (33)

✓ *Dobutamine et dopamine*

Chez les patients en état critique, Co-administration avec la Dobutamine ou bien la Dopamine peut améliorer la clairance de la Vancomycine en augmentant le débit cardiaque et le flux sanguin rénal et par l'interaction avec le système de transport de l'anion rénal, augmentant le taux de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire rénale. (33)

✓ ***Fosfomycine***

La Co-administration de Fosfomycine peut réduire la néphrotoxicité de la Vancomycine, comme le suggère une étude chez le rat. (33)

✓ ***Furosémide***

Chez neuf nourrissons, l'ajout de Furosémide à la Vancomycine plus la Théophylline a entraîné en 24 heures une baisse des concentrations sériques de Vancomycine jusqu'à des concentrations sous-thérapeutiques, et dans un seul cas les concentrations de Vancomycine ont restés dans l'intervalle cible. L'ajout de Furosémide a réduit la concentration sérique de créatinine de 24 % (l'intervalle 12-43). (33)

Ces données suggèrent que le Furosémide améliore l'excrétion de la Vancomycine, et une augmentation aiguë et transitoire de la vitesse de filtration glomérulaire et de la clairance de la créatinine pourrait être l'explication. (33)

✓ ***Gélatine***

La Vancomycine est incompatible avec les fluides contenant de la gélatine, l'interaction donne une précipitation. (33)

✓ ***Lévofloxacine***

L'administration concomitante n'a eu aucun effet sur la corrélation entre les concentrations sériques et hépatiques de Lévofloxacine, mais elle a considérablement réduit la corrélation entre les concentrations de Vancomycine dans le sérum et les tissus rénaux. La Vancomycine a augmenté les concentrations sériques de créatinine 8 heures après l'administration. Cependant, il n'y avait aucune différence entre les animaux qui recevaient une monothérapie et les animaux qui recevaient une thérapie combinée. Les auteurs ont suggéré l'utilisation prudente d'une combinaison de Lévofloxacine et de Vancomycine et ont recommandé de surveiller les concentrations sanguines de Vancomycine dans de tels cas. (33)

✓ ***Les inhibiteurs neuromusculaires***

Certains auteurs soulignent le fait que la Vancomycine peut interagir avec les médicaments anesthésiques, en particulier les relaxants musculaires. Dans les cas signalés, des réactions anaphylactiques ont été observées, avec un érythème intense et des changements de perméabilité marqués. (33)

Une augmentation de block induit par le Vécuronium est due à la dose exceptionnellement élevée de Vancomycine, a été rapporté pendant la récupération après une anesthésie générale, retardant ainsi la détubage pendant 30 min. (33)

Chez un autre patient, la Vancomycine a prolongée la récupération du blocus induit par une perfusion de suxaméthonium pendant quelques heures. (33)

✓ *Ténofovir* :

L'insuffisance rénale s'est développée après un traitement prolongé de Vancomycine chez deux patients qui prenaient également du Ténofovir. Les auteurs ont impliqués que les effets de ces deux médicaments néphrotoxiques ont été additifs. (33)

II.10 Précautions d'emploi :

- Surveiller les fonctions rénales et auditives (créatininémie et audiogramme).
- Calculer la posologie sur le poids idéal chez l'obèse. En effet, leur Vd est plus important et la demi-vie d'élimination plus rapide. La posologie doit être adaptée au poids corporel réel et l'intervalle posologique doit être raccourci.
- Réduire la posologie chez le sujet âgé.
- Adapter la posologie chez le sujet âgé.
- Adapter la posologie chez les grands brûlés car la clairance de la Vancomycine est augmentée. Les doses journalières seront donc plus élevées et requerront une surveillance des concentrations plasmatiques. (25)

Chapitre III

III. Suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine :

III.1. Généralités sur le STP

le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est défini par l'association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT) comme « une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de certains médicaments (ceux pour lesquels l'expérience clinique ou les essais cliniques ont démontré que cette pratique apportait un bénéfice au patient) dans la population générale ou dans une population particulière. Il repose a priori sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques et/ou a posteriori sur la mesure des concentrations sanguines du médicament (suivi pharmacocinétique) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique) ».

Il s'agit du dosage dans les milieux biologiques du patient (en général dans le sang) de certains médicaments afin d'optimiser le traitement curatif ou préventif. Il fait partie des outils de personnalisation du traitement qui a un double objectif : diminuer le taux d'échecs thérapeutiques liés à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante de médicament ; et diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments liés à une dose ou une posologie excessive (voir figure 4).(34)

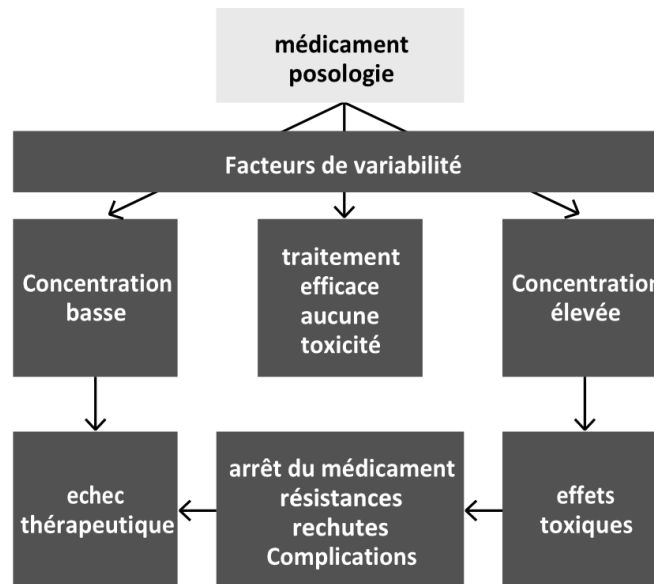


Figure 4: L'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans l'optimisation du traitement.(34)

Pour un médicament donné, la mesure des concentrations sanguines ou plasmatiques est utile si :

- Il existe une corrélation entre la concentration plasmatique et les effets pharmacodynamiques ;
- La fourchette thérapeutique est étroite ;
- Variabilité pharmacocinétique interindividuelle est importante ;
- Il n'y a pas d'autres marqueurs permettant d'évaluer l'effet (ex tension artérielle pour les antihypertenseurs, glycémie pour les antidiabétiques...);
- Il existe une méthode de dosage validée de la forme pharmacologiquement active.

Pour un patient donné, la mesure des concentrations sanguines ou plasmatiques est réalisée :

- Quand le patient présente des risques ou signes de sous-dosage ou de surdosage : ex pour des populations particulières (insuffisants rénaux, hépatiques, cardiaques...) ou en cas d'interactions médicamenteuses ;
- Pour contrôler l'observance (pour explorer les cas de non-réponse au traitement).

Dans le cadre du STP, les paramètres pharmacocinétiques qui sont évalués sont :

- La concentration résiduelle (C_0 ou C_{min}) juste avant la nouvelle administration du médicament.
- La concentration 2 heures après la prise orale C_2 pour le Neoral® (ciclosporine).
- L'aire sous la courbe (ASC).

L'objectif du STP est de contrôler que le paramètre pharmacocinétique mesuré (C_{min} ; C_{max} ou AUC) se trouve dans la zone thérapeutique recommandée pour éviter le risque accru d'effets indésirables (si concentration supérieure à la borne supérieure de la zone) ou pour éviter le risque d'inefficacité (si concentration inférieure à la borne inférieure de la zone). La zone thérapeutique recommandée définie pour chaque paramètre (C_{min} , C_{max}) est la zone où la majorité des patients sont bien équilibrés.

Il est indispensable pour une bonne interprétation du résultat du dosage d'un médicament que :

- L'état d'équilibre (steady state) soit atteint ;
- Que le temps du prélèvement par rapport à la dernière administration soit respecté ;
- Que les conditions de prélèvement soient respectées (bons milieux biologiques, conditions de conservation du prélèvement...).

Le non-respect de ces conditions peut conduire à une adaptation de posologie à tort (35)

A ce jour, sur l'ensemble des médicaments commercialisés, peu de médicaments nécessitent la réalisation d'un STP. Pour exemple, les principaux médicaments pour lesquels un STP est actuellement recommandé sont : (14)

- Anti-infectieux : antibiotiques (Aminosides, Vancomycine), les antifongiques (Azolés) et les anti-rétroviraux.
- Psychotropes (lithium) et antiépileptiques (Carbamazépine, Acide Valproïque, Phénobarbital, Phénytoïnes...).
- Les immunosuppresseurs (Ciclosporine, Tacrolimus, Acide Mycophénolique, Sirolimus, évérolimus).
- Médicaments cardiovasculaires : Amiodarone, Lidocaïne, Flecaïnide et Digoxine dans de nombreux cas spécifiques.
- Anticancéreux : Méthotrexate et Imatinib.

Tableau XIV: Les indications pratiques du suivi thérapeutique pharmacologique.(34)

| Situation | Objectif | Exemple |
|---|--|---|
| Réponse insuffisante au traitement | Distinguer entre résistance pharmacologique ou défaut d'exposition appelant une adaptation posologique | Crises convulsives survenant malgré un traitement antiépileptique |
| Suspicion de toxicité | Confirmer le diagnostic d'intoxication et au besoin adapter la posologie | Survenue de symptômes gastro-intestinaux sous digoxine |
| Manifestations cliniques ambiguës | Distinguer entre réponse insuffisante ou toxicité | Augmentation de créatine chez un greffé rénal sous ciclosporine |
| Dysfonction d'organe | Prévenir les conséquences sur l'imprégnation médicamenteuse en adaptant la posologie | Adaptation de la dose de gentamicine en rapport avec la fonction rénale |
| Interaction médicamenteuse | Prévenir les conséquences en adaptant la posologie | Suivie des antiviraux chez un patient recevant la riF |
| Economie de médicament | Limiter à l'indispensable la prescription d'un produit cher ou disponible en faible quantité | |
| Recherche clinique | Mesure des taux et détermination des relations doses-concentration-réponse souhaitable | |

III.2. Suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine

III.2.1. Les fondements du suivi thérapeutique de Vancomycine

Dans le cas des médicaments anti-infectieux, le STP a longtemps eu pour seul objectif la réduction de la toxicité iatrogène de quelques molécules, dont les plus connues font partie de la famille des aminoglycosides et des glycopeptides. Cette approche avait le mérite de réduire de manière très significative la néphrotoxicité et l'ototoxicité de ces agents, sans se soucier cependant de l'efficacité et des coûts. Après des années de succès thérapeutiques faciles, l'émergence de bactéries multi-résistantes (BMR), combinée à des échecs thérapeutiques difficilement prévisibles, a poussé les infectiologues à prendre en conscience des risques d'une antibiothérapie mal adaptée. Sur ajoutés de la complexité de la lutte contre les infections sévères et l'étranglement de l'arsenal thérapeutique antibactérien disponible, il est devenu nécessaire d'optimiser les modèles de prescription et d'administration des antibiotiques. Pour y parvenir, le monitoring thérapeutique de certains antibiotiques se présente comme une stratégie, parmi d'autres, permettant d'atteindre des taux plasmatiques situés dans une zone thérapeutique cible optimale et dont la corrélation avec un succès thérapeutique (bactériologique et clinique) et un moindre risque de sélection de mutants résistants a été établie(23,36).

La Vancomycine(VCM), membre de notre précieux arsenal anti-infectieux, est un antibiotique de famille des glycopeptides, «temps-dépendant», son effet ne dépendant que du temps de contact avec l'organisme, prescrit contre les infections causées par le *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM), les staphylocoques à coagulas négative (CoNS) et d'autres organismes gram positifs, est un antibiotique à marge thérapeutique étroite dont le STP est jugé « indispensable»(4,25,37)

Les trios sociétés savantes (the Infectious Diseases Society of America IDSA, the Society of Infectious Diseases Pharmacists SIDP, and the American Society of Health-System Pharmacists ASHSP) et d'autre référentiel(4,23,38–41), définissent certaines situations pathologiques comme critères de justification pour un monitoring. Et sont principalement :

- Les infections sévères compliquées (endocardite, ostéomyélite, méningite, pneumopathie nosocomiale, sepsis) dont le pathogène responsable est *Staphylococcus aureus* et qui sont traitées par la VCM pendant une durée > 3–5 jours ;
- Une altération de la fonction rénale avec une clairance de la Créatinine (Cl créa) ≤ 40 ml/min et/ou un volume de distribution (Vd) anormalement élevé ou diminué (patients hospitalisés dans les unités des soins intensifs [USI], patients avec une obésité morbide (IMC ≥ 30 kg/m²), sujets cancéreux, hémodialysés, brûlés, sujets d'âge > 60 ans, etc.) ;
- Le traitement simultané par un autre médicament néphrotoxique ;
- La population pédiatrique/néonatales.

Le temps nécessaire pour qu'une concentration de médicament atteigne un état d'équilibre est déterminé par la demi-vie du médicament. Il faut quatre demi-vies pour atteindre 93,8 % de l'état d'équilibre, et dans la plupart des situations cliniques, on peut supposer que l'état d'équilibre est atteint après trois à cinq demi-vies. Comme la demi-vie de la vancomycine est

de 6 à 12h chez les patients dont la fonction rénale est normale, la concentration à l'état stationnaire est atteinte avant la quatrième à la cinquième dose (le 3^{ème} jour)(4,39).

En raison de la demi-vie prolongée chez les patients dont la fonction rénale est altérée, les concentrations mesurées au jour 3 n'atteignent pas un état stable. Takashi et al ont démontré qu'il y avait une différence significative dans l'augmentation relative de la concentration minimale de suivi (Cmin) entre la STP réalisée aux jours 3 et 4 chez des patients dont la clairance de la créatinine (Clcr) était <80 ml/min (34,5 % par rapport à 16,6 %). Si la STP initiale est effectuée le jour 3 chez les patients ayant une insuffisance rénale fonctionnelle, le dosage ultérieur de la VCM devrait être ajusté en prévision d'une nouvelle augmentation de Cmin(39).

III.2.2.Influence de schéma thérapeutique

□ *Administration discontinue*

Concentrations résiduelles cibles de 10 à 20 mg/L. Toutefois, il est nécessaire de cibler une concentration plasmatique résiduelle au moins de 15 mg/L pour les infections graves et/ou avec des germes de sensibilité intermédiaire. Pour des objectifs de concentrations supérieures, une administration en perfusion continue devra être envisagée. En raison d'un risque accru de néphrotoxicité, une surveillance de la fonction rénale est recommandée pour des concentrations supérieures à 15 mg/L. (42)

□ *Administration continue*

Concentrations cibles à l'équilibre de 20 à 40 mg/L. Toutefois, il est nécessaire de cibler une concentration plasmatique au moins de 30 mg/L pour les infections graves et/ou avec des germes de sensibilité intermédiaire. En raison d'un risque accru de néphrotoxicité, une surveillance de la fonction rénale est recommandée pour des concentrations supérieures à 30 mg/L.(42)

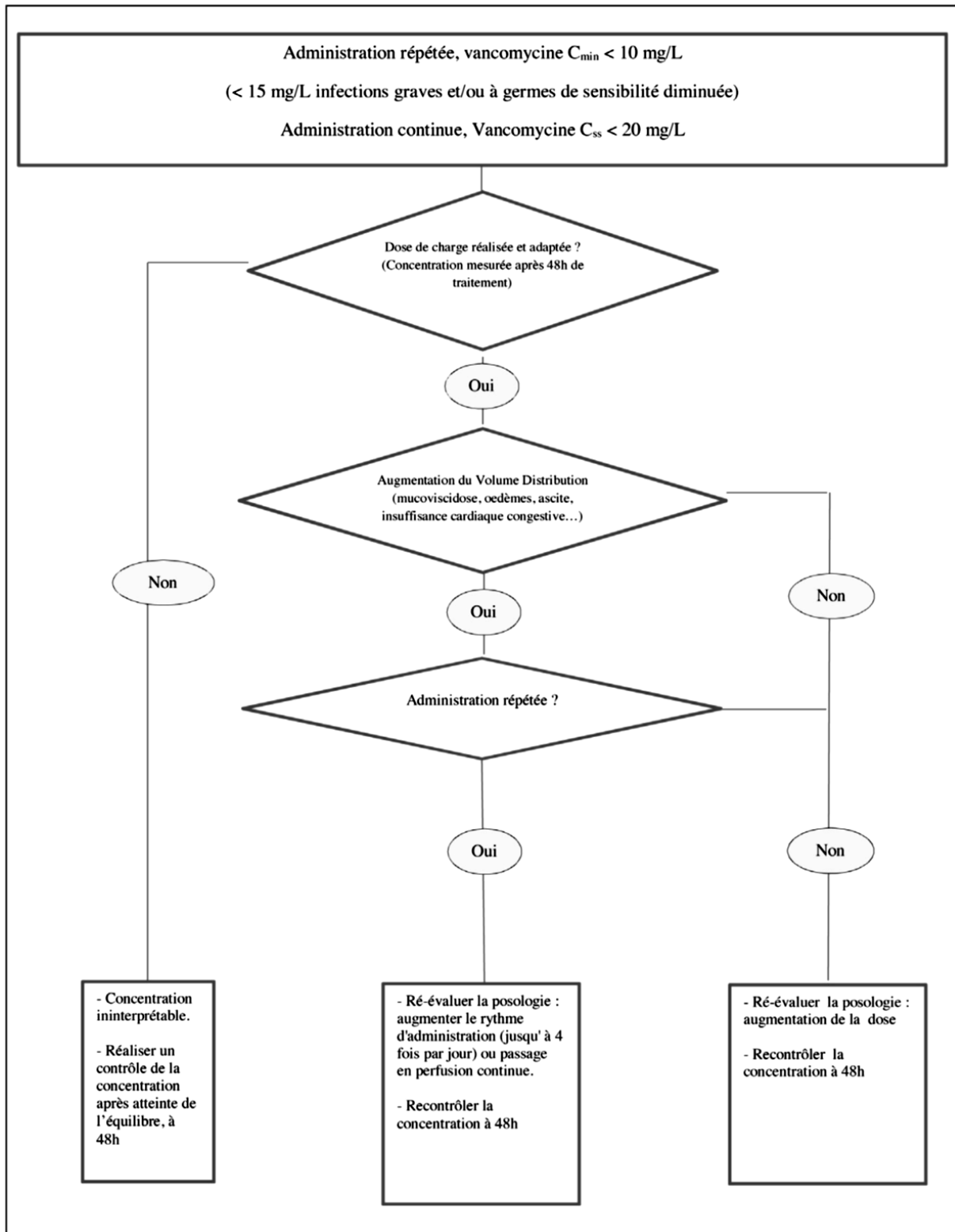


Figure 5 : Les éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour une concentration « critique basse »(42).

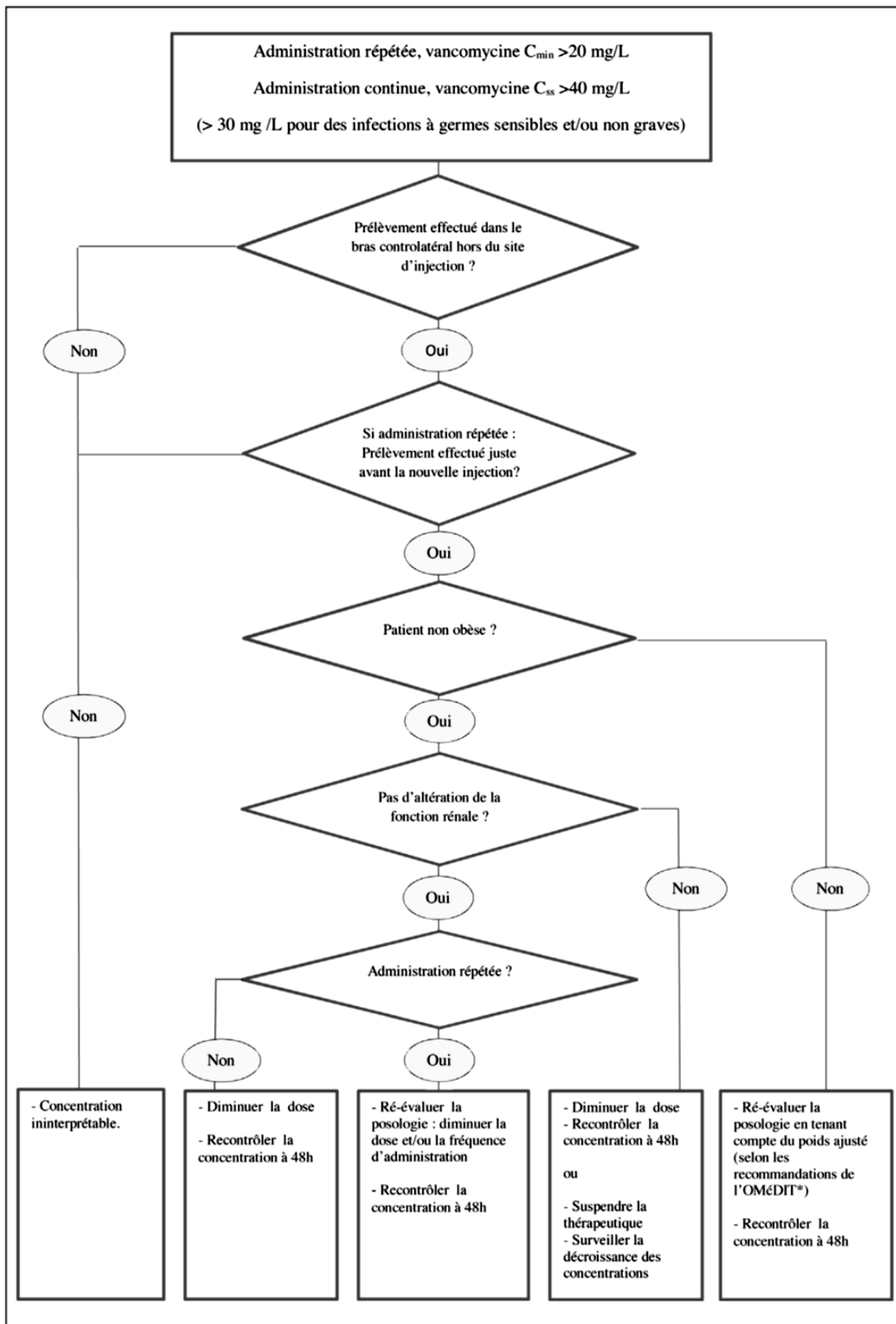


Figure 6 : Les éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour une concentration « critique haute »(42).

III.2.3. Relation concentration-effet

Le rapport entre l'aire sous la courbe et la concentration minimale inhibitrice (ASC/CMI) est le meilleur paramètre pharmacocinétique associé à une réponse clinique et bactérienne à la Vancomycine ; toutefois, étant donné qu'il est très difficile de le déterminer dans la pratique clinique, les concentrations plasmatiques minimales (creux) sont utilisées comme valeur substitutive de son efficacité. (27)

Le suivi des concentrations plasmatiques maximales (pics) n'est généralement pas recommandé, car il n'existe pas de corrélation entre la concentration plasmatique et l'efficacité du traitement. Ils sont faits très rarement, afin de permettre une analyse pharmacocinétique personnalisée du patient.(27)

L'intervalle de creux visée diffère selon les cas ; (27)

Infection sévère : Toutes les infections à SARM (Staphylococcus Aureus Résistant à la Méthicilline), Infections invasives ou infections des espaces profonds, y compris, sans toutefois s'y limiter : ostéomyélite, pneumonie, infection du SNC, endocardite, bactériémie, infection articulaire prothétique, le creux visée dans ces cas c'est de 15 à 20 mg/l.

Infection non-sévère : Infections non compliquées de la peau et des tissus mous et les Infections des voies urinaires, le creux visée c'est de 10 à 15 mg/l.

Il faut toujours maintenir les taux de vancomycine au-dessus de 10 mg/L afin d'éviter le développement de la résistance bactérienne.

Pour les nouveau-nés (< 1 mois) le creux cible c'est de 5 à 15 mg/L, jusqu'à 20 mg/L pour les infections graves où la pénétration de vancomycine au site d'infection peut être faible ou si une CMI (concentration minimal inhibitrice) élevée est soupçonnée (ostéomyélite, méningite, endocardite, ou infection à SARM)

Creux cibles chez les nourrissons et enfants (de 1 mois jusqu'à 12 ans) c'est de 15 à 20 mg/L pour la plupart des infections, de 10 à 15 mg/L pour les infections moins graves.

Les intervalles de creux cible cité auparavant sont valable pour tous les cas (fonction rénale normal ou altéré, grossesse, obésité, brûlures...etc.), la différence c'est la posologie prescrit selon l'état physiologique de patient pour atteindre le creux cible.

Tableau XV : Les concentrations plasmatiques cibles(17)

| Creux visé | Infections |
|--------------|---|
| 15 à 20 mg/l | Toutes les infections à SARM, Infections invasives ou infections des espaces profonds, y compris, sans toutefois s'y limiter : ostéomyélite, pneumonie, infection du SNC, endocardite, bactériémie, infection articulaire prothétique |
| 10 à 15 mg/l | Infections non compliquées de la peau et des tissus mous et les Infections des voies urinaires |

III.2.4. Relation concentration-toxicité

Un patient devrait être considéré comme ayant une néphrotoxicité induite par la Vancomycine si de multiples concentrations sériques de créatinine (au moins 2 ou 3 consécutives) élevées (augmentation de 0,5 mg/dl ou de 50 % par rapport à la concentration de référence, selon la plus élevée des deux valeurs) sont documentés après plusieurs jours de traitement à la Vancomycine en l'absence d'une autre explication(4).

La fréquence de néphrotoxicité a augmenté de façon significative à mesure que la concentration minimale initiale a augmentait. Les taux d'incidence de néphrotoxicité pour les concentrations minimales de ≤ 10 , de 10-15, de 15 à 20 et > 20 ug/ml étaient de 5, 21, 20 et 33 %, respectivement. Plusieurs rapports ont montré que les concentrations minimales > 20 ug/ml avaient une incidence de néphrotoxicité significativement plus élevée que celles-ci ≤ 20 ug/ml(39).

III.2.5. Les facteurs influençant le suivi thérapeutique de vancomycine

III.2.5.1. Les facteurs biologiques

- ✓ **Le volume de distribution (Vd)** : La sélection de la dose de charge de Vancomycine dépend du Vd estimé. Des études pharmacocinétiques ont démontré à plusieurs reprises que le Vd de Vancomycine augmente avec le poids corporel réel, et lorsque ce paramètre subit des variations dans les cas suivant ; Surcharge, insuffisance cardiaque congestive sévère, ascite, Grossesse/post-partum, Déshydratation, Usagers instables hémodynamiquement, Grands brûlés ($> 20\%$ de la surface corporelle), État de dénutrition (hypo-albuminémie), Obésité, Fibrose kystique, on aura une altération de la pharmacocinétique de Vancomycine. Pour cette raison les doses d'entretien sont calculées à partir du poids corporel réel ; toutefois, ce paramètre pharmacocinétique (Vd) n'augmente pas avec le poids corporel réel de façon proportionnelle et n'est pas prévisible de façon fiable chez les personnes obèses, donc les doses d'entretien ne seront pas calculés de façon fiable et on aura un risque d'exposition supra-thérapeutique causant ainsi un risque accru de néphrotoxicité induite par la Vancomycine, le risque est trois fois plus élevé lorsque l'IMC est supérieur à 40 kg/m², Un dosage avant l'atteinte de l'état d'équilibre (ex : sur la 3e dose) est recommandé afin de détecter précocement des dosages supra thérapeutiques (4),(17)

III.2.5.2. Les facteurs physiologiques :

- ✓ **La fonction rénale** : Le déclin de la fonction rénale a été associé à une réduction marquée de l'élimination de la Vancomycine, environ 30 à 40% de la Vancomycine est éliminée par le circuit d'hémodialyse ou de thérapie de remplacement rénal en continu lors d'utilisation de membranes à haute perméabilité. par conséquent, des ajustements de dosage doivent être effectués pour éviter l'accumulation de vancomycine (39).
- ✓ **La fonction pancréatique** : La concentration sérique minimale de Vancomycine a été considérablement réduite chez les patients atteints de pancréatite aiguë sévère. Et plus l'utilisation de vancomycine est précoce, plus la Cmin diminue (43).

III.2.5.3. Les facteurs individuels :

- ✓ **Variabilité intra- et interindividuelle** : la Vancomycine est affectée par une variabilité pharmacocinétique interindividuelle considérable, notamment en ce qui concerne les demi-vies apparentes d'élimination et les volumes apparentes de distribution. Cette variabilité interindividuelle s'accompagne d'une variabilité intra-individuelle. Les principales causes de variabilité sont : l'âge (sujet âgé, enfants, nouveau-nés), l'état de la fonction rénale (25).

III.3. Réalisation de suivi thérapeutique

III.3.1. conditions pré-analytiques

❖ *Prélèvements*

Les prélèvements sanguins sont réalisés par des infirmiers expérimentés le plus souvent dans une veine du pli du coude (du bras opposé au bras perfusé) sur tube contenant de l'oxalate ou de l'éthylène diamine tétra-acétique (k3EDTA) volume de 2 à 4ml de sang(25,44).

❖ *Horaires de prélèvement*

Tous les prélèvements s'effectuent une fois l'équilibre atteint (5 à 7x T1/2), soit au minimum après 2 jours du début de traitement ou 48 heures après chaque changement de la posologie.

Perfusions courtes répétées :

- Taux résiduel : dans la demi-heure qui précède l'administration suivante.
- Pic sérique : 45 à 60 minutes après la fin de la perfusion (bras opposé à la perfusion).

Perfusion continue : à n'importe quel moment (concentration circulante) (25,44).

- ❖ **Prétraitement** : Dès réception, le tube doit être centrifugé pour séparer le plasma ou le sérum si le dosage est différé(25,44).
- ❖ **Acheminement du prélèvement** : Délai inférieur à 3 heures si la température est inférieure à 25 °C pour le transport; si le délai est supérieur à 3 heures, centrifuger et congeler le tube avant le transport, Protection de la lumière n'est pas nécessaire(25,44).

❖ *Conservation*

La vancomycine est peu stable à température ambiante : les chlorhydrates de vancomycine se transforme en un produit de dégradation inactif nommé CDP-1 (*vancomycin crystallin degradation product*). Ce produit peut interférer avec certaines techniques de dosage. En outre, il entraîne une surestimation de la vancomycinémie chez les insuffisants rénaux.

- Conservation entre 2 à 8 °C : 24 heures.
- Congélation à -20 °C si délai > 24 heures. Les échantillons décongelés doivent être soigneusement homogénéisés avant d'être analysés(25,44) .

Tableau XVI : Le résumé des conditions pré-analytiques.

| Prélèvement | Nature | Sang |
|--|---|---|
| | Volume | Minimal de 2mL (50uLde sérum) |
| | Contenant | Tube K3EDTA |
| | Moment | Cmin : 5min avant la perfusion suivante. Cmax : 30 min après la fin de la perfusion. |
| Délai et conditions de température | < 3 h si la température est inférieure à 25°C sinon centrifuger et congeler le tube avant transport. | |
| Conservation | <ul style="list-style-type: none"> • Entre 2 à 8°C : 24 heures • -20°C : si >24 heures (maximum 4 semaines) | |
| Renseignements cliniques indispensables | La date et l'heure de prélèvement, date de début de traitement, la date et l'heure de la dernière prise, la posologie, traitements associés, signes cliniques d'inefficacité ou de surdosage. | |

III.3.2. Interprétation des résultats :

L'interprétation se fait selon la fourchette de référence de la vancomycine. Il s'agit en effet de l'intervalle entre la concentration minimale efficace et la concentration maximale sans effets toxiques. Entre ces deux limites, le traitement est efficace pour la plupart des patients avec un risque minimal d'effets indésirables ou d'échec thérapeutique. Le clinicien devrait être prudent en analysant cette interprétation. Cette analyse doit être individualisée, selon l'état clinique du patient et la sévérité de la pathologie sous-jacente(34).

D'abord:

- Vérifier la date et l'heure du prélèvement
- Vérifier l'heure d'administration de la dernière dose, ainsi que des doses précédentes
- Est-ce que le prélèvement a été fait à l'état d'équilibre ?
- Vérifier la fonction rénale de l'usager (stable vs variable, tendance)
- Pensez à raccourcir l'intervalle ou augmenté la dose si le creux est inférieur à la valeur cible.
- Pensez à augmenter l'intervalle ou Diminuer la dose si le creux est élevé.

L'interprétation se fait en fonction des modalités d'administration, de la gravité de l'infection, des caractéristiques du patient et de son état clinique (risques d'inefficacité, risques de surdosage avec surveillance de la fonction rénale). On se réfère aux zones thérapeutiques(16).

III.3.2.1 Sujet adulte normo-rénal

a. Concentration minimal (Cmin) : Trois zones selon la Cmin :

➤ **Zone thérapeutique**

Concentration assurant probablement une activité inhibitrice pour un germe sensible.

Cmin=10-15 mg/l et 15-20 mg/l (pour les infections graves) cas d'administration intermittente.

Css=30-40 mg/l et ≤ 30 mg/l (pour les infections graves) cas d'administration continue(17,42).

➤ **Zone des valeurs critiques basses**

Concentration ne permettant probablement pas de maintenir une activité inhibitrice pour un germe sensible.

Cmin<10 mg/l cas d'administration intermittente et C circulant<20 mg/l cas d'administration continue. Dans ce cas considérer une augmentation de la dose, arrondir au 250mg près. Dose maximale de 2g (qui va engendrer une augmentation du creux) et/ou envisager une réduction de l'intervalle posologique (p. ex : passer de q12h à q8h) si le creux est très inférieur à la valeur cible(17,42).

➤ **Zone des valeurs critique hautes**

Concentration supérieure aux valeurs habituellement recherchées afin d'obtenir une activité inhibitrice pour un germe sensible ou bien concentration compatible avec l'apparition de signes de surdosage une surveillance de la fonction rénale est recommandée en raison d'un risque de néphrotoxicité(17,42).

$C_{min} > 20 \text{ mg/l}$ cas d'administration intermittente et $C_{circulant} > 40 \text{ mg/l}$ cas d'administration continue.

Dans ce cas diminuer la dose (souvent suffisant si le creux est supérieur de seulement 5 mg/L ou moins par rapport au creux visé) et/ou allonger l'intervalle posologique (p. ex : passer de q8h à q12h), surtout si le creux est supérieur de plus 5 mg/L par rapport au creux visé. Envisager de retarder la prochaine dose pour permettre l'élimination de la vancomycine. Il peut être nécessaire de suspendre la vancomycine et de répéter un dosage 12 à 24 heures plus tard(17,42).

S'assurer que le creux supra thérapeutique n'est pas secondaire à une augmentation de la créatinine/IRA (insuffisance rénale aiguë) secondaire à la vancomycine(17,42)..

Si la concentration minimale est fortement élevée (au-delà de 30 mg/L), cesser provisoirement la vancomycine et utiliser les tests qui mesurent les taux de médicament dans le sang pour déterminer à quel moment il faudra réinstaurer la vancomycine et établir le nouveau schéma posologique(17,42).

b. Types d'infection

Dans le cas des infections graves ou compliquées le creux visé est entre 15 et 20 mg/l
Ex : Bactériémie, endocardite, ostéite, infection de prothèse articulaire, pneumonie, infection du système nerveux central (SNC), patient neutropéniques.

Pour les infections moins graves le creux visé est entre 10 et 15 mg/l.

Ex : Infection de la peau et des tissus mous sans bactériémie, infection urinaire sans bactériémie(17).

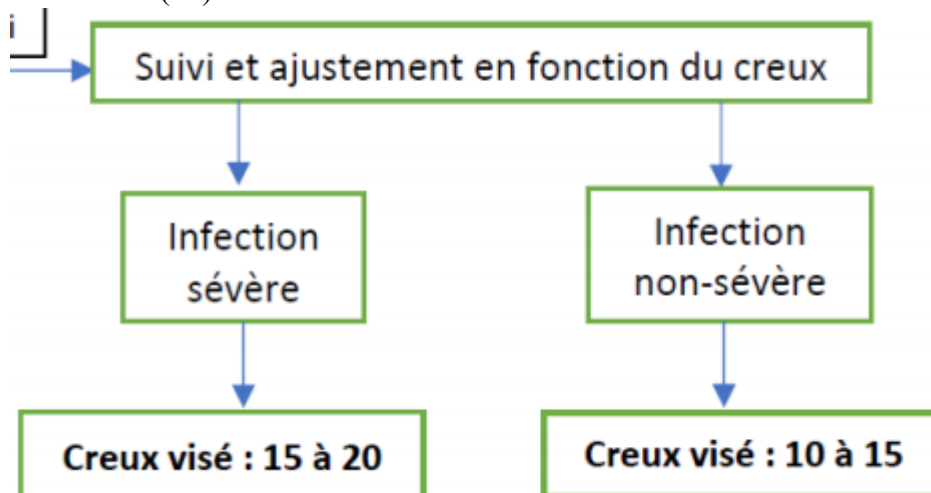


Figure 7: La valeur de creux visée selon le type d'infection(17).

Calcul de clairance de créatinine(CICr) :

La formule de Cockcroft-Gault :

Homme : Clairance (ml/min) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 1.23] / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$

Ou

Clairance (ml/min) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}] / [72 \times \text{créatininémie (mg/dl)}]$

Femme :

$$\text{Clairance (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 1.04] / \text{créatininémie (\mu mol/l)}$$

Ou

$$\text{Clairance (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 0.85] / [72 \times \text{créatininémie (mg/dl)}]$$

La formule Du CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) :

Elle est plus correcte pour les valeurs de clairance de la créatinine dépassant les 60 ml/min/1,73m²

$$\text{Cl Cr} = 141 * \min(\text{Créat} / k)^\alpha * \max(\text{Créat} / k)^{-1.209} * 0.993^{\text{Age}} * (1.018 \text{ si sexe féminin}) * (1.159 \text{ si sujet noir})$$

Avec $k=0.7$ pour les femmes et 0.9 pour les hommes, et $\alpha=-0.329$ pour les femmes et

-0.4111 pour les hommes. La créatininémie est exprimée en mg/dl.

Tableau XVII : Les intervalles posologiques recommandés : le cas des concentrations minimales cibles 15-20 mg / l en fonction de la clairance de créatinine (26)

| Concentration plasmatique minimale (creux) cible de 15 à 20 mg/l | |
|---|--|
| Clairance de la créatinine | Intervalle |
| Supérieure à 80 ml/min | q8-q12h |
| De 40 à 80 ml/min | q12h |
| De 20 à 39 ml/min | Q24h |
| De 10 à 19 ml/min | Q48h |
| Inférieure à 10 ml/min | Envisagez une dose de charge, puis ajustez la dose d'entretien d'après les concentrations plasmatiques |

Tableau XVIII: Les intervalles posologiques recommandés : le cas des concentrations minimales cibles 10-15 mg /l en fonction de la clairance de créatinine(26).

| Concentration plasmatique minimale (creux) cible de 10à15 mg/l | |
|---|--|
| Clairance de la créatinine | Intervalle |
| Supérieure à 80ml/min | q12h |
| De 40 à 80 ml/min | q24h |
| De 20 à 39 ml/min | q36h |
| De 10 à 19 ml/min | q48h |
| Inférieure à 10 ml/min | Envisagez une dose de charge, puis ajustez la dose d'entretien d'après les concentrations plasmatiques |

III.3.2.2 Population pédiatrique

a. Concentration ciblé et type d'infection

Cmin =15-20mg /l pour les infections graves chez les nourrissons el les enfants (de 1 mois à 12 ans).

Cmin=10-15 mg/l pour les infections non sévères chez les nourrissons el les enfants (de 1 mois à 12 ans).

Cmin=5-15 mg/l chez les nouveau-nés (mois de 1 mois) pour la plupart des infections et jusqu'à 20mg/l pour les infections graves (ostéomyélite, méningite, endocardite, ou infection à SARM) (26,45) .

b. Clairance de créatinine :

Les adaptations de dose chez les patients pédiatriques âgés d'1 an et plus, peuvent être basées sur le débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) selon la formule suivante :

La formule de Schwartz révisée :

$$eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = (\text{taille cm} \times 0.413) / \text{créatinine plasmatique (mg/dl)}$$

Ou

$$eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = (\text{taille cm} \times 36.2 / \text{créatinine plasmatique (}\mu\text{mol/L)})$$

Des recommandations orientant sur les doses pour la population pédiatrique sont présentées dans le tableau ci-après en suivant les mêmes principes que pour les patients adultes(26,45) .

Tableau XIX: Les intervalle posologique de la population pédiatrique en fonction de débit de filtration glumérulaire (45).

| GFR (ml/min/1.73 m ²) | Dose IV | Fréquence |
|---|-------------|-----------------------------------|
| 50-30 | 15 mg/kg | Toutes les 12 heures |
| 29-10 | 15mg/kg | Toutes les 24 heures |
| <10 | 10-15 mg/kg | Nouvelle dose basée sur les taux* |
| Hémodialyse intermittente | | |
| Dialyse péritonéale | | |
| Traitement continu de substitution rénale | 15 mg/kg | Nouvelle dose basée sur les taux* |

III.3.2.3 Insuffisance rénale non dialysé

La Vancomycine est principalement éliminée par filtration glomérulaire. Chez les patients avec une défaillance de la fonction rénale, la demi-vie d'élimination terminale de la Vancomycine est prolongée et la clairance corporelle totale est diminuée(45).

Chez les patients avec insuffisance rénale légère ou modérée, la dose initiale ne doit pas être diminuée. Chez les patients avec insuffisance rénale sévère, il est préférable de prolonger l'intervalle d'administration plutôt que d'administrer des doses journalières plus faibles(45).

Tableau XX : La posologie de la Vancomycine : le cas d'insuffisance rénal non dialysée(26).

| Dose de charge | 20 à 25 mg/kg | | | | |
|------------------|---|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| Dose d'entretien | Cl Cr (Cockcroft-Gault)* | Poids réel (kg) | | | |
| | | < 60 kg | 60 à 80 kg | 81 à 100 kg | >100kg |
| | >90 ml/min | 750mg q8h | 1000 mg q8h | 1250 mg q8h | 1500 mg q8h |
| | 50 à 90 ml/min | 750 mg q12h | 1000 mg q12h | 1250 mg q12h | 1500 mg q12h |
| | 15 à 49 ml/min | 750 mg q24h | 1000 mg q24h | 1250 mg q24h | 1500 mg q24h |
| 15 mL/min | - Si dose de charge reçue, faire un dosage de vancomycine 4 h après la dose de charge (sans redonner d'autres doses De vancomycine). ◦ Si résultat >20 mg/L, refaire un dosage 12 heures plus tard ; | | | | |

| | | |
|---|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> ◦ Si résultat < 20 mg/L, donner une dose de 15mg/kg, puis refaire un dosage 24 h plus tard. - Si dose de charge non reçue, administrer une dose de 15mg/kg et faire un dosage dans 24 h. |
| <p>*Pour les patients ayant un IMC ≥ 30, la Cl Cr doit être calculée avec le poids de dosage.</p> <p>*Pour les patients de très faible poids ou très âgés, comparer la Cl Cr obtenue par la formule Cockcroft-Gault avec celle du DFG ajusté à la surface corporelle. Utiliser l'une ou l'autre selon le jugement clinique.</p> | | |

CL Cr : Clairance de créatinine.

DFG : Débit de filtration glomérulaire.

III.3.2.4 Hémodialyse

Chez les patients sous hémodialyse intermittente, le dosage doit toujours être effectué avant le début de l'hémodialyse. Un dosage dans les deux heures suivant la fin de l'hémodialyse n'est pas fiable, car il y a présence de redistribution de la Vancomycine des tissus vers le sang. Le suivi du creux doit être effectué chez patients hémodialisés au moins une fois par semaine lorsque le patient est stable. Si on ne désire pas administrer la Vancomycine après la fin de l'hémodialyse (ex : patient en état critique) des doses plus élevées peuvent être administrées durant l'hémodialyse.

Chez les patients dialysés trois fois par semaine, une dose environ 25% plus élevée pour couvrir la période de 3 jours entre les dialyses peut être envisagée(17,26).

a. Concentration ciblé et type d'infection

Cmin =15-20mg /l pour les infections graves et Cmin=10-15 mg/l pour les infections non sévères.

b. Poids

Tableau XXI : La posologie de la Vancomycine des patients sous l'hémodialyse intermittente (26).

| Poids | <70 kg | de 70 à 100 kg | 100 kg |
|-------------------------|----------|----------------|----------|
| Dose de charge | 1 000 mg | 1 250 mg | 1 500 mg |
| Dose de maintien | 500 mg | 750 mg | 1 g |

III.3.3. Populations particulières

III.3.3.1. L'obésité

Chez les patients obèses, le volume de distribution (Vd) n'augmente pas de façon proportionnelle avec le poids.

Le poids réel est toutefois recommandé dans le calcul des doses. Une dose de charge ajustée doit être utilisée. Les doses doivent être plafonnées mais il faut respecter les doses maximales (maximum 3g pour la dose de charge et 2g pour la dose de maintien).

La relation non linéaire entre le Vd et le poids de patient, ainsi que l'utilisation de doses plus élevées peuvent expliquer l'augmentation de néphrotoxicité chez cette population avec un risque trois fois plus élevé lorsque l'IMC est supérieur à 40 kg/m². Un dosage avant l'atteinte de l'état d'équilibre (ex : sur la 3^e dose) est recommandé afin de détecter précocement des dosages suprathérapeutiques(26).

III.3.3.2. Thérapie de remplacement rénal continue

La clairance de la vancomycine chez les patients sous thérapie de remplacement rénal continue (TRRC) est relativement constante si la TRRC n'est pas interrompue ou si le filtre ne coagule pas(26).

III.3.3.3. Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les patients insuffisants hépatiques(26).

III.3.3.4. Grossesse

Des doses significativement plus élevées peuvent être requises pour atteindre des concentrations sériques thérapeutiques chez les femmes enceintes(26).

III.3.4 Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante ou séquentielle de Vancomycine avec d'autres médicaments potentiellement ototoxiques ou néphrotoxiques peut accroître l'ototoxicité ou la néphrotoxicité. Les médicaments néphrotoxiques peuvent être des produits de contraste iodés, des aminosides, des organoplatines, du méthotrexate à doses élevées, et certains médicaments antirétroviraux comme la Pentamidine, le Foscarnet, l'Aciclovir, le Ganciclovir, le Fanciclovir, le Valaciclovir, le Valganciclovir la Ciclosporine, ou le Tacrolimus. Les médicaments ototoxiques peuvent être des aminosides, des organoplatines, certains diurétiques.

Une surveillance étroite du patient est nécessaire, particulièrement en cas d'administration concomitante d'aminosides. La dose maximale de Vancomycine sera alors limitée à 500 mg toutes les 8 heures(45).

III.3.5.Méthodes de dosage

Quels que soient la méthode utilisée et l'antibiotique faisant l'objet d'un dosage, une réponse rapide est indispensable chez les malades pour lesquels aucun sous-dosage ni aucun surdosage ne sont a priori acceptables(46).

Le dosage de la Vancomycine sérique et plasmatique peut être réalisé par une des techniques immunologiques suivantes :

III.3.5.1. Immunopolarisation de fluorescence (FPIA)

Les immunoessais sont préférés pour la quantification de nombreux analytes cliniquement Pertinents.

La technologie de fluorescence a été largement appliquée au développement d'immunoessais instrumentés, non seulement parce que des sensibilités de détection élevées sont possibles, mais aussi parce que les fluorophores présentent une variété de propriétés mesurables. L'intensité d'émission, l'orientation, la forme d'onde, la durée de vie et les interrelations entre ces propriétés contribuent à l'évolution continue des dosages immunologiques par fluorescence et à leur développement commercial. La sophistication de la technologie de fluorescence pour effectuer des immuno-essais cliniques est préférée pour la quantification de nombreuses substances cliniquement pertinentes. Les affinités de liaison élevées et la spécificité de la reconnaissance des substances affichées par les anticorps simplifient grandement la détermination précise des substances, malgré la présence de nombreuses autres substances dans un échantillon d'intérêt. Les stratégies de dosage immunologique utiles nécessitent des niveaux appropriés de sensibilité des substances à doser. La sensibilité des premiers dosages immunologiques a été considérablement améliorée par l'introduction de radio-isotopes.

La base du test est l'anisotropie de fluorescence, également connue sous le nom de polarisation de fluorescence.

Dans la méthode de dosage par polarisation fluorescente, la lumière polarisée excite un marqueur fluorescent. Lorsque ce marqueur est lié, le degré de polarisation de l'émission fluorescente du marqueur augmente.

FPIA combine deux technologies pour déterminer la concentration de substance à doser :

- **Liaison compétitive aux protéines.**
- **Polarisation de fluorescence.**

La liaison compétitive nécessite 2 systèmes antigène/substance à doser :

- Substance de l'échantillon
- Substance marqué par un traceur

L'analyste de l'échantillon entre en compétition avec le traceur de l'analyte pour les sites de liaison et l'anticorps.

Chaque système de substance se fixe aux sites de liaison en fonction de sa concentration relative(47,48).

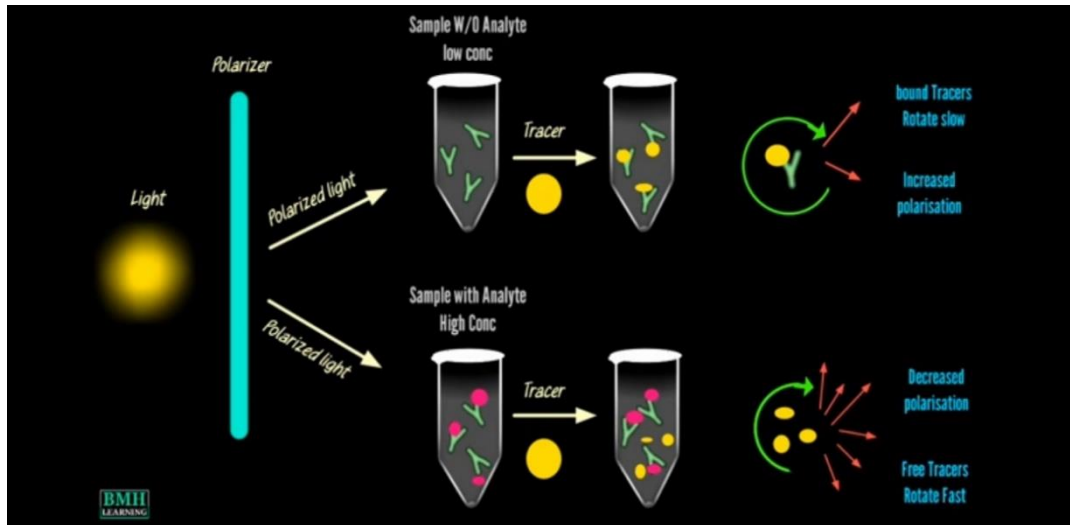


Figure 8: La représentation de la méthode FPIA avec peu de substance à doser (en haut) et beaucoup de substance à doser (en bas).(47)

III.3.5.2 Technique EMIT

La technique de dosage immunologique par multiplication enzymatique (EMIT) est le dosage immunologique homogène marqué par enzyme le plus largement utilisé, en particulier pour la détection de petits médicaments. EMIT a été développé par Rubenstein et al. (1972). L'enzyme est conjuguée à une petite molécule cible, et l'activité enzymatique est inhibée lors de la liaison d'un anticorps spécifique à la cible. S'il y a une molécule cible libre dans la solution échantillon, l'inhibition est soulagée par la compétition pour l'anticorps. Par conséquent, l'intensité du signal dérivée de l'activité enzymatique est rétablie, en fonction de la concentration de la molécule cible libre. Dans le premier rapport, 1 nM de morphine a été détectée avec succès à l'aide d'un anticorps anti-morphine et d'un lysozyme conjugué à la morphine. D'après EMIT, d'autres types d'immunoessais homogènes, comme l'immunoessai sur donneur d'enzyme cloné, ont été proposés. Par ailleurs, Shi et al. (2019) ont amélioré sa sensibilité en optimisant des paramètres tels que le volume de réaction(49).

III.3.5.3. Technique SLFIA (immunofluorescence de substrat marqué)

Une des techniques de détection les plus performantes pour détecter la présence d'un anticorps fixé sur un antigène tissulaire ou cellulaire est l'immunofluorescence. Dans cette technique, un colorant fluorescent est fixé de façon covalente à l'anticorps spécifique et permet la détection directe de l'antigène à analyser. On peut en outre utiliser des Acanti-Ig fluorescents pour détecter des anticorps fixés sur l'antigène tissulaire on parle alors dans ce cas d'immunofluorescence indirecte. La lecture des coupes tissulaires ou des cellules ainsi marquées est réalisée à l'aide d'un microscope UV à fluorescence(50).

III.3.5.4. Immun compétition sur film mince multicouche (Opus Behring)

Dans ce type de test, la présence et le titre d'un anticorps particulier est mesurée par sa capacité à entrer en compétition avec un antigène de référence marqué et fixé sur l'anticorps spécifique. Le courbe étalon est déterminé en ajoutant des quantités connues d'anticorps non marqué. Plus il y a d'antigènes dans l'échantillon, moins les antigènes marqués peuvent lier les anticorps(50).

Plus rarement, le dosage peut être réalisé grâce à une technique de chromatographie liquide haute performance(HPLC) ou chromatographie gazeuse (GC).

Les méthodes microbiologiques sont peu utilisées en raison d'un temps de réponse élevé, et devraient être abandonnées dans le cadre du suivi thérapeutique.

Partie pratique

I. Matériels et méthodes

I.1.Type d'étude

Il s'agit d'une étude analytique descriptive prospective réalisée en 8 mois de Octobre 2021 jusqu'à juin 2022, chez des patients présentant des infections traités par la Vancomycine et hospitalisés au sein du CHU et EHS mère-enfant de Tlemcen.

I.2.Population d'étude

Cette étude a été réalisée chez des patients présentant des infections traités par la Vancomycine par voie parentérale et hospitalisés aux services suivants : Hématologie, Néphrologie, Cardiologie, Pédiatrie, Néonatalogie, infectiologie et réanimation COVID.

I.3. objectif d'étude :

- Optimiser la prise en charge des patients et réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique dont le but est de surveiller les taux sériques de Vancomycine, afin d'éviter les sous ou surdosages qui peuvent s'avérer délétères en termes d'efficacité ou de toxicité.
- Imposer une adaptation posologique pour maintenir les taux résiduels dans l'intervalle thérapeutique cible.

L'objectif secondaire

Améliorer la collaboration entre le clinicien et l'analyste et déterminer si les cliniciens respectent le protocole d'adaptation de la posologie de la Vancomycine en fonction de la revue bibliographique et les résultats communiqués par les toxicologues.

I.4. Critères d'inclusion

Tout patient homme, femme, nouveau-née et enfants âgés sous administration discontinue hospitalisé ou décédé après le dosage de Vancomycine.

I.5.Critères d'exclusion

Les patients décédés ou libérés avant le dosage de Vancomycine.

Les fiches mal remplies.

Administration continue

I.6.Recueil des données

Le recueil des informations a été réalisé au moyen d'une fiche de renseignement préétablie au niveau du service de Toxicologie du CHU Tlemcen (ANNEXE I).

Une autorisation préalable a été obtenue par les chefs des différents services cliniques pour avoir accès aux dossiers des patients afin de remplir les fiches de renseignement.

Cette fiche fournit des renseignements concernant le patient, son état clinique et biologique, la posologie, la date du début du traitement, la date de la dernière modification de la posologie, l'heure du prélèvement et les médicaments associés.

I.7. Analyse statistique

Le recueil et l'analyse des données ont été effectués sous IBM SPSS statistiques version 21 et Excel 2013. Les résultats de l'analyse descriptive ont été exprimés en fréquences par des graphes (circulaire, histogramme). Certaines variables quantitatives ont été présentées sous forme de médianes, moyennes \pm l'écart-type.

I.8. Prélèvement

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

Des prélèvements sanguins de 2 ml sur tube EDTA, 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. (25)

Tous les prélèvements ont été effectués une fois l'équilibre atteint (4 à 5x $T_{1/2}$), La demi-vie d'élimination de la vancomycine est de 4 à 6 heures chez les patients avec fonction rénale normale, et 2,2 à 3 heures chez les enfants, soit au minimum après 3 jours du début de traitement (ajustement de dose). (25)

Les prélèvements sont réalisés juste avant l'administration d'une nouvelle dose, pour la détermination de la concentration résiduelle utilisée pour l'interprétation des résultats.

Le sang doit être centrifugé dans un délai de 3 heures sinon décanté, et le sérum ou le plasma conservé entre 2 et 8 °C au maximum 24 heures, ou à -20 °C au-delà. (25)

Les prélèvements ont été transportés au service de toxicologie par nous-même ou par les infirmiers des services concernés à une température proche de 25 °C durant une période moins de 3 heures pour les centrifuger et les congeler si nécessaire, la durée maximale de congélation c'était 3 mois.

Un bilan biologique (créatinine,...) a été demandé au même temps que le dosage de la Vancomycémie, pour une bonne interprétation des résultats.

I.9. Dosage plasmatique de la vancomycine par la méthode EMIT

Les concentrations résiduelles de la vancomycine ont été dosées, au niveau du service de toxicologie du CHU Tlemcen, par une méthode immuno-enzymatique EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) grâce à l'automate SIEMENS-VIVA E (figure 9).



Figure 9 : L'appareil Viva.E® Siemens.

I.9.1. Principe de dosage

C'est 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. (6)

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 (leuconostocmésentéroïdes) utilisée dans le test. (6)

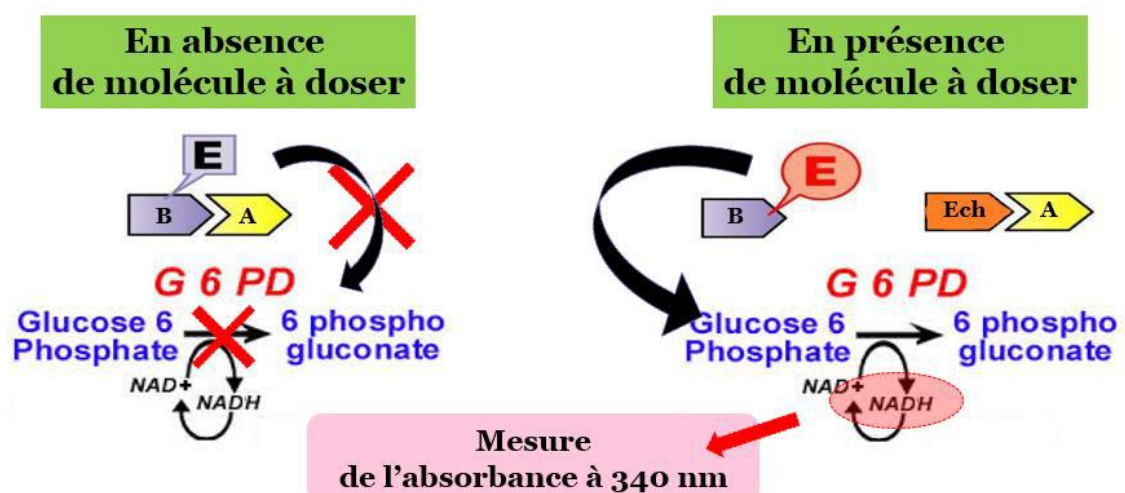


Figure 10 : Le principe d'analyse par méthode EMIT(6)

I.9.2. Composants de dosage (Notice de kit Emit® 2000 VancomycinAssay)

✚ Les Réactifs de vancomycine Emit® 2000

• *Réactif 1 enzyme*

Vancomycine marqué par G6PDH bactérienne (0,21U/mL),* tampon HEPES, albumine sérique bovine, agents de conservation et stabilisateurs.(51)

• *Réactif 2 anticorps/substrat*

Anticorps monoclonaux de souris contre la vancomycine (27 µg/mL)*, albumine sérique bovine, G6P (44 mM), NAD (36 mM), agents de conservation et stabilisateurs. (51)

✚ Etalonnage

• *Calibrateurs de vancomycine Emit® 2000*

0, 5, 10, 20, 30, 50µg/ml de vancomycine dans le tampon, stabilisateurs et conservative

Tableau XXII : Les concentrations des calibrateurs Emit®2000 Vancomycine

| Calibrateurs | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|-------------------|---|---|----|----|----|----|
| Vancomycine µg/ml | 0 | 5 | 10 | 20 | 30 | 50 |



Figure 11 : Les calibrateurs Emit®2000 Vancomycine

✚ Contrôle de Vancomycine Emit® 2000

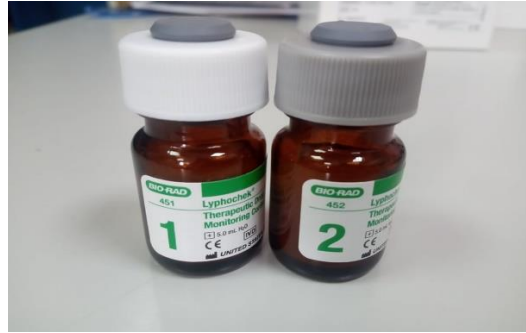


Figure 12 : Le contrôle de Vancomycine Emit® 2000

Tableau XXIII : La valeur cible des contrôles de Vancomycine Emit®2000 et leur plage tolérée.

| Contrôle | TDM1 | TDM2 |
|--------------------------------------|-------------|-------------|
| Valeur cible ($\mu\text{g/ml}$) | 11,3 | 33,16 |
| Plage de contrôle | 8,95 - 13,7 | 29,6 – 37,6 |

I.9.3. Préparation et conservation des composants du test

Les réactifs du test Emit®2000 Vancomycine sont fournis prêts à l'emploi. En dehors de leur utilisation, les réactifs se conservent entre 2 et 8°C.

Ils restent stables jusqu'à la date de péremption. Ils ne doivent être congelés ni exposés à des températures supérieures 32°C. Si les réactifs ne sont pas conservés dans les conditions requises, les performances du test peuvent être affectées. (51)

I.9.4. Matériel requis pour réaliser les analyses

- Pipette automatique (200 μl) réglable et embouts adéquats ;
- Centrifugeuse ;
- Consommable : Cupules ou godets de dosage.

I.9.5. Protocole opératoire

Courbe d'étalonnage

- Une courbe d'étalonnage est réalisée à chaque fois qu'un nouveau lot de réactifs est utilisé ou en fonction des résultats des contrôles.
- Même si on utilise le même lot, plusieurs calibrations peuvent être nécessaires en fonction de la courbe d'étalonnage.
- Elle est réalisée en analysant directement les calibrateurs (0, 5, 10, 20, 30, 50 $\mu\text{g/ml}$).
- Une homogénéisation par agitation à l'agitateur des calibrateurs et des contrôles avant l'analyse est souhaitable.
- Une fois que la courbe d'étalonnage soit validée en analysant les contrôles de qualité interne (faible, moyen et élevé), 200 μl de l'échantillon sont transvasés dans un godet de dosage puis analysés conformément à la méthode d'analyse.

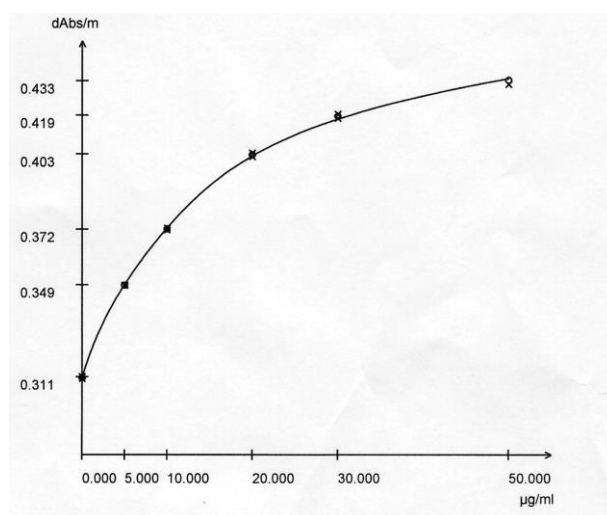


Figure 13 : La courbe d'étalonnage de la Vancomycine

Dilution d'échantillons à forte concentration

Pour estimer les concentrations de vancomycine supérieures à la plage d'essai, les échantillons de patients contenant plus de 50 $\mu\text{g/mL}$ (34 $\mu\text{mol/L}$) de Vancomycine peut être diluée avec une ou deux volumes de l'eau distillée ou de l'eau dés-ionisée ou calibrateur 0 de Vancomycine Emit[®] 2000. Après avoir dilué l'échantillon, tester et multiplier les résultats par le facteur de dilution. (51)

I.9.6. Performance de dosage de Vancomycine Emit[®] 2000 (VANCOMYCINE ASSAY)

- *Plage d'analyse*

Le dosage de Vancomycine Emit[®] 2000 quantifie avec exactitude la Vancomycine présente dans le sérum ou le plasma humain. A des concentrations allant de 2,0 à 50 µg/ml (1,3 à 34 µmol/l)

Les doses thérapeutiques maximales signalées pour la Vancomycine varient considérablement, le schéma thérapeutique et la chronologie de prélèvement des échantillons peuvent affecter la dose maximale. (51)

- *Spécificité*

Le dosage de Vancomycine Emit[®] 2000 mesure la concentration totale de Vancomycine sérique ou plasmatique (liées aux protéines et libre), les composés dont la structure chimique ou l'utilisation thérapeutique concomitante laisserait supposés une possible réaction croisée ont été testés. (51)

Les composés reportés dans le tableau n'interfèrent pas avec le dosage de Vancomycine Emit[®] 2000 lorsqu'ils sont testés en présence de 20 µg/ml de Vancomycine, les niveaux testés se situent au niveau ou au-delà des concentrations physiologiques ou pharmacologiques maximum. (51)

Tableau XXIV : Les composés répertoires qui n'interfèrent pas avec le dosage de Vancomycine (51)

| Composés | Concentrations testée (µg/ml) | Composés | Concentrations testée (µg/ml) |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Aciclovir | 25 | Furosémide | 100 |
| Amikacine | 100 | Acide fusidique | 500 |
| Amphotéricine B | 20 | Gentamicine | 100 |
| Aztréonam | 200 | Imipenem | 70 |
| Caféine | 2 | Méthicilline | 500 |
| CDP-1 | 20 | Métronidazole | 50 |
| Cetazoline | 50 | Nétilmicine | 100 |
| Cefotaxine | 1000 | Nitroprussiate | 60 |
| Chloramphécol | 100 | Pénicilline G* | 10 |

| | | | |
|-------------------|-------|-----------------|-----|
| Ciprofloxacine | 10 | Pentamidine | 0,7 |
| Cisplatine | 25 | Phénobarbital | 40 |
| Clindamycine | 10 | Rifampicine | 500 |
| Cyclosporine | 50 | Salicylate | 60 |
| Digoxine | 0,006 | Sulfméthoxazole | 600 |
| Adrénaline | 1 | Théophylline | 20 |
| Erythromycine | 5 | Triméthoprime | 25 |
| Acide étacrynique | 50 | Tobramycine | 100 |
| Flucytosine | 100 | | |

* équivalent à 16,7 unités/ml de Pénicilline G environ.

- **Sensibilité**

Le seuil de sensibilité de Vancomycine Emit[®] 2000 est égal à 2µg/ml de Vancomycine. Ce niveau représente la plus faible concentration de Vancomycine qui puisse être différenciée de 0 µg/ml, avec un intervalle de confiance de 95%. (51)

- **Substance endogènes**

Aucune interférence n'a été décelée dans des échantillons additionnés de 20µg/ml de vancomycine. Conjointement avec 800mg/dl (8g/l) d'hémoglobine ou 30 mg/dl (0,3 g/l) de bilirubine libre pour stimuler des échantillons hémolytiques ou ictériques.

Aucune interférence n'a été décelée dans des échantillons additionnés de patient souffrant d'hyperlipémie contenant 750mg/dl (7.5 g/l) de triglycérides auxquels 20 µg/ml de vancomycine ont été ajoutés. (51)

- **Précision**

Les valeurs se rapportant à la précision ont été obtenues avec le système de biochimie SYVA[®]-30R. La précision a été déterminée en mesurant en double chacun des contrôles internes à trois niveaux Siemens, sur une période de 20 jours et à raison de deux séries par jour. La précision a été calculée conformément à la directive EP5-A (février 1999) du National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau. (51)

Tableau XXV : La précision (51)

| Contrôle | Nombre de répétitions | Moyenne (µg/ml) | Ecart-type (µg/ml) | Coefficient de variation (%) |
|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|------------------------------|
| Intra-série | | | | |
| 1 | 80 | 7,4 | 0,3 | 4,2 |
| 2 | 80 | 17,5 | 0,4 | 2,4 |
| 3 | 80 | 34,0 | 1,5 | 4,6 |
| Total | | | | |
| 1 | 80 | 7,4 | 0,4 | 4,9 |
| 2 | 80 | 17,5 | 0,6 | 3,5 |
| 3 | 80 | 34,0 | 1,9 | 5,7 |

- *Comparaison des méthodes*

Les échantillons des patients dont les concentrations de vancomycine s'échelonnent entre 5 µg/ml et 50 µg/ml ont été analysés sur le système de biochimie SYVA® -30R en utilisant le Dosage de Vancomycine Emit® 2000 et le Dosage de Vancomycine Emit®, et les résultats ont été comparés. Les données sont résumées dans le Tableau. (51)

Tableau XXVI : La comparaison des méthodes (51)

| Emit® 2000 vs Emit® | |
|-------------------------------------|-------|
| Pente | 0,97 |
| Ordonnée à l'origine (µg/ml) | -0,24 |
| Coefficient de corrélation | 0,97 |
| Nombre d'échantillons | 100 |

Résultats

II.1. Caractéristique de la population d'étude

Au total, durant les 8 mois de notre étude, 34 patients ont bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine au service de Toxicologie du CHU de Tlemcen,

Parmi eux, 02 patients ont bénéficié d'un 2^{ème} contrôle, et 04 autres ont bénéficiés de plusieurs contrôles pour une éventuelle adaptation de la posologie. Au total, 49 prélèvements sanguins ont été analysés.

II.1.1. Caractéristiques de la population générale

Tableau XXVII : Les caractéristiques de la population générale

| N° | Sexe | Age (ans) | Poids (Kg) | Traité pour | Service |
|--------------------------------------|-----------|-----------|------------|---|-------------------|
| Population Adulte normo-rénal | | | | | |
| P1 | Masculine | 68 | 60 | Syndrome infectieux | Hématologie |
| P2 | Masculine | 43 | 69 | Syndrome infectieux | Hématologie |
| P3 | Féminine | 57 | 65 | Abcès dentaire | Hématologie |
| P4 | Masculine | 66 | 64 | Syndrome infectieux | Hématologie |
| P5* | Masculine | 41 | 80 | Syndrome infectieux | Hématologie |
| P6 | Masculine | 38 | 66 | Syndrome infectieux | Hématologie |
| P7 | Masculine | 41 | 76 | Syndrome infectieux | Hématologie |
| P8* | Masculine | 24 | 60 | Syndrome infectieux | Hématologie |
| P9 | Masculine | 16 | 62 | Syndrome infectieux | Hématologie |
| P10¥ | Féminine | 59 | >100 | Infection multifocale | Néphrologie |
| P11 | Masculine | 36 | 67 | Endocardite infectieuse | Cardiologie |
| P12 | Masculine | 58 | 58 | Endocardite infectieuse | Cardiologie |
| P13 | Masculine | 47 | 65 | Endocardite infectieuse | Cardiologie |
| P14 | Masculine | 59 | / | Choc septique | Cardiologie |
| P15 | Féminine | 74 | / | Séquelles Covid (fibrose) | Réanimation covid |
| P16 | Féminine | 72 | / | Infection pulmonaire | Réanimation covid |
| P17* | Féminine | 59 | / | Infection Covid | Réanimation covid |
| P18 | Masculine | 68 | 80 | Abcès cervical | Infectiologie |
| P19 | Masculine | 52 | 70 | Spondylodiscite compliqué des abcès paravertèbres | Infectiologie |
| P20 | Féminine | / | 70 | Syndrome infectieuse | Médecine interne |
| Population pédiatrique | | | | | |
| P21* | Masculine | 1,17 | 8 | Infection ophthalmique ventriculite | Pédiatrie |
| P22 | Féminine | 1,17 | 9 | Pleuropneumopathie à droite avec épanchement | Pédiatrie |
| P23 | Féminine | 0,75 | 5,9 | Syndrome infectieux | pédiatrie |
| P24 | Masculine | 1,17 | 11 | Méningite | Pédiatrie |
| P25 | Féminine | 0,33 | 6,7 | Méningite | Pédiatrie |
| P26 | Féminine | 12 | 28 | Traitement préventive | Pédiatrie |
| P27 | Féminine | 0,42 | 6 | Suspicion du SPP | Pédiatrie |

| | | | | | |
|---|-----------|------|-----|---|--------------|
| P28 | Masculine | 0,19 | | Méningite compliqué de crise convulsive | Pédiatrie |
| P29 | Féminine | 0,03 | 2,5 | Infection staphylococcique | Néonatalogie |
| P30 | Féminine | 0,09 | 1,5 | Méningite | Néonatalogie |
| Population avec insuffisance rénale non dialysée | | | | | |
| P31* | Masculine | 78 | 84 | Syndrome infectieux | Hématologie |
| P32* | Masculine | 63 | | Suspicion d'endocardite infectieuse | Cardiologie |
| Population dialysé | | | | | |
| P33 | Féminine | 69 | / | Infection sur cathéter | Néphrologie |
| P34 | Masculine | 54 | / | Syndrome infectieux | Néphrologie |

* : Patient décédé † : Patient obèse **SPP** : Streptocoques pyogéniques et pneumoniae.

Le patient P9 de l'âge de 16 ans, fait partie de la population adulte normo-rénale au lieu de la population pédiatrique en raison de son poids (62 kg) et la taille (176cm)

II.1.2 Répartition de la population générale

II.1.2.1 La répartition de la population générale selon le sexe

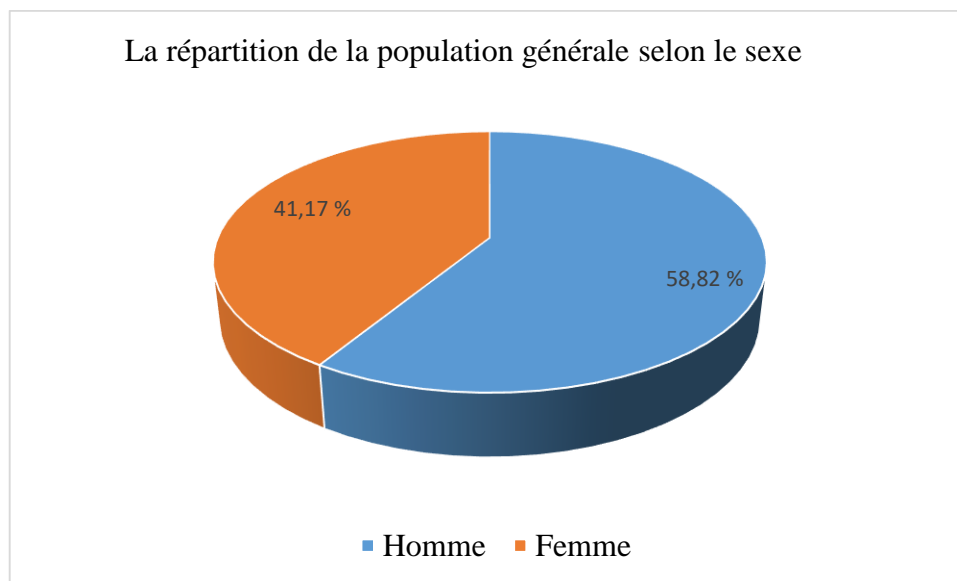


Figure 14 : La répartition de la population générale selon le sexe

Un sex-ratio de 20/14 (58,82% masculine, 41,17% féminine) caractérise notre population générale qui est donc de majorité masculine 58,82%.

II.1.2.2 La répartition de la population générale selon l'âge

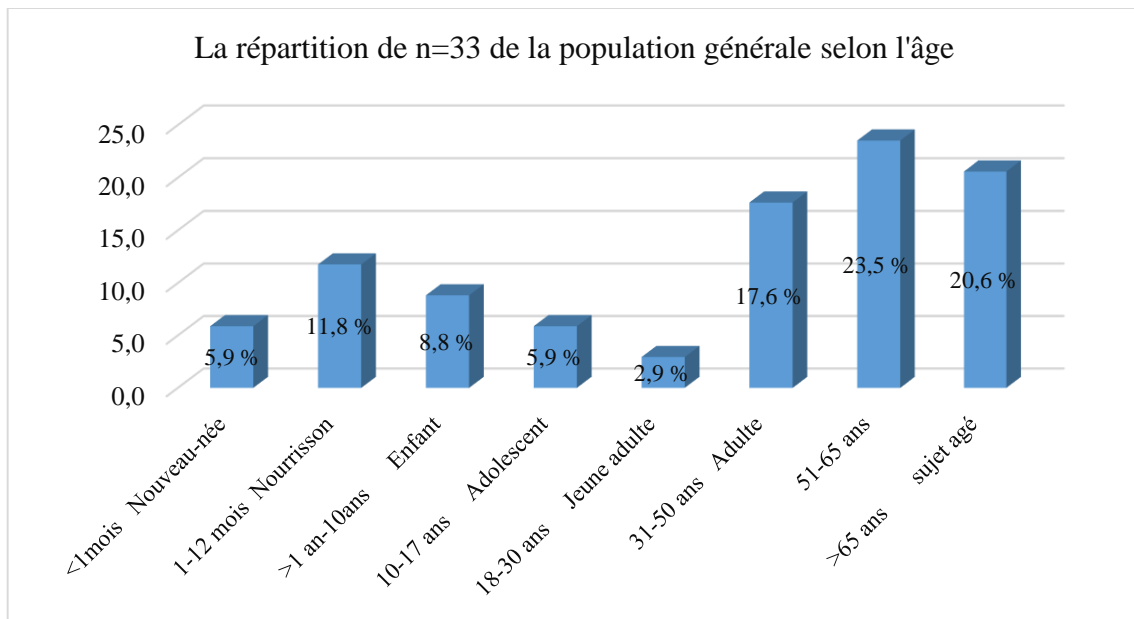


Figure 15 : La répartition de n=33 de la population générale selon l'âge

L'âge moyen des patients était de 38,161+/- 27,86 ans ; une médiane de 43 ans (extrêmes : 0.03 et 78 ans) avec une valeur manquante.

II.1.2.3 La répartition de la population générale en fonction de sexe et de l'âge

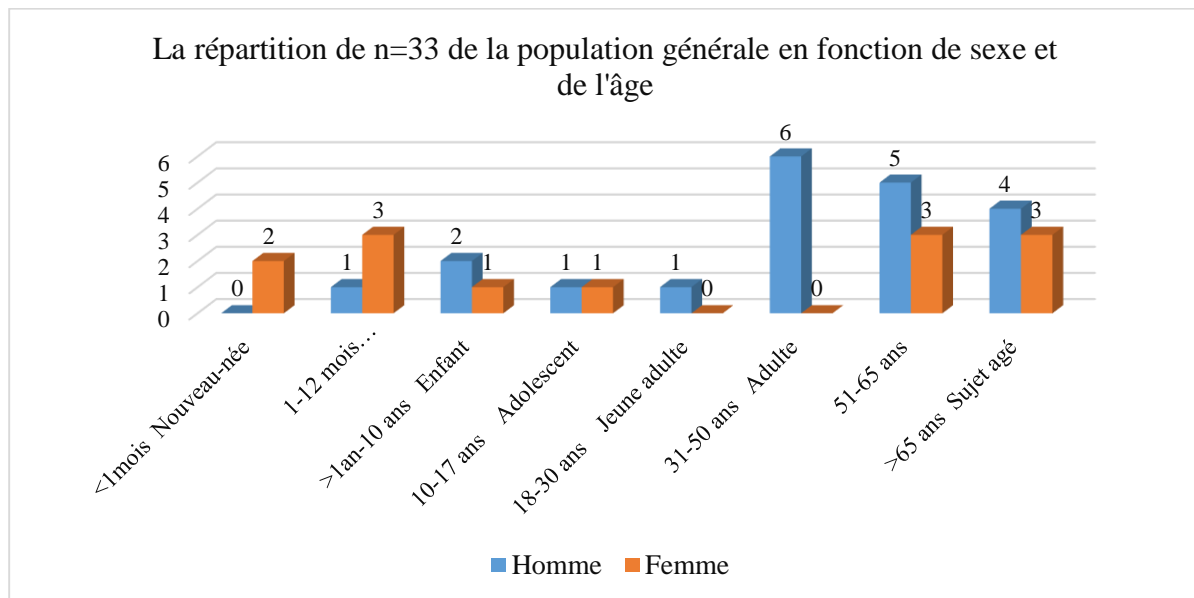


Figure 16 : La répartition de n=33 de la population générale en fonction de sexe et l'âge

I.1.2.4. La répartition des services demandeurs de la Vancomycénimie de la population générale

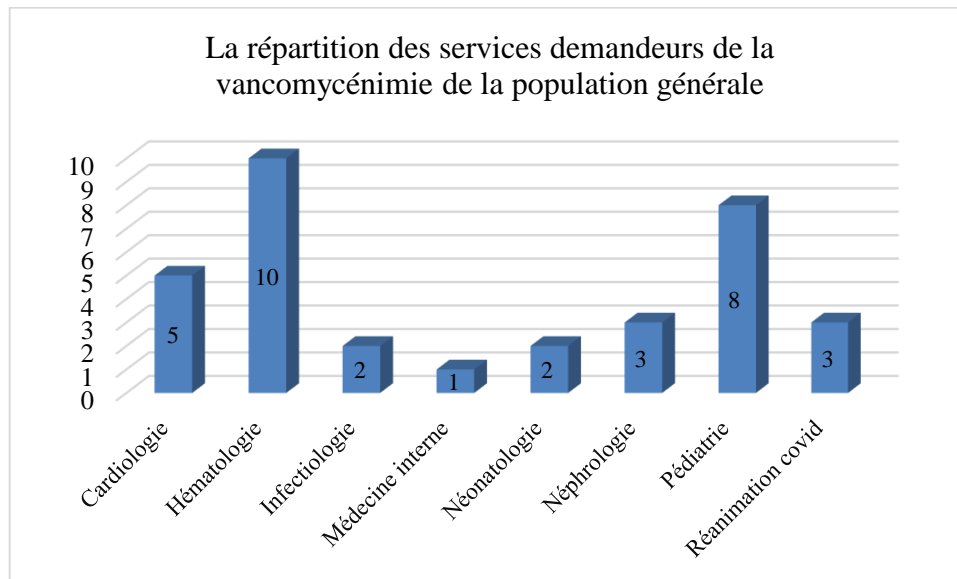


Figure 17 : La répartition des services demandeurs de la Vancomycénimie de la population générale d'étude

Les services les plus demandeurs de la Vancomycénimie sont l'hématologie (10 patients) et la cardiologie (5 patients), pour le service de pédiatrie (8 patients) c'est des prélèvements demandés par nous-même.

I.1.2.5. La répartition des IMC (Indice de masse corporelle) de n=14 de la population générale

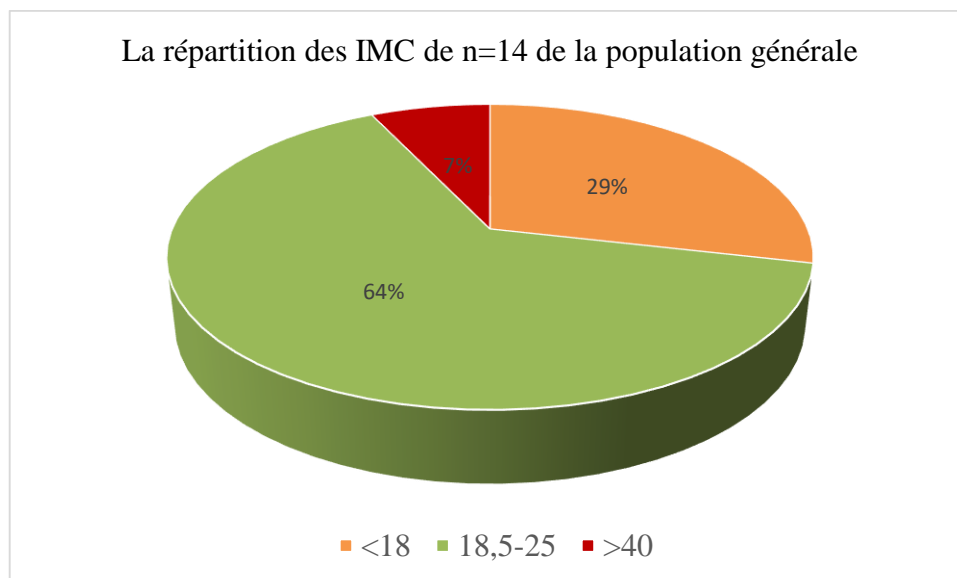


Figure 18 : La répartition des IMC de n=14 de la population générale

64% des patients étaient dans les normes (18,5-25), tandis que 29% des patients avaient des IMC inférieur à 18, ces derniers faisaient partie de la population pédiatrique et néonatale.

Il y'avait une seule patiente (7%) avec un IMC supérieure à 40 évoquant une obésité massive, cette patiente fit partie de la population adulte normo-rénale.

I.1.2.6. La répartition du motif de demande de la Vancomycénimie de n=33 de la population générale

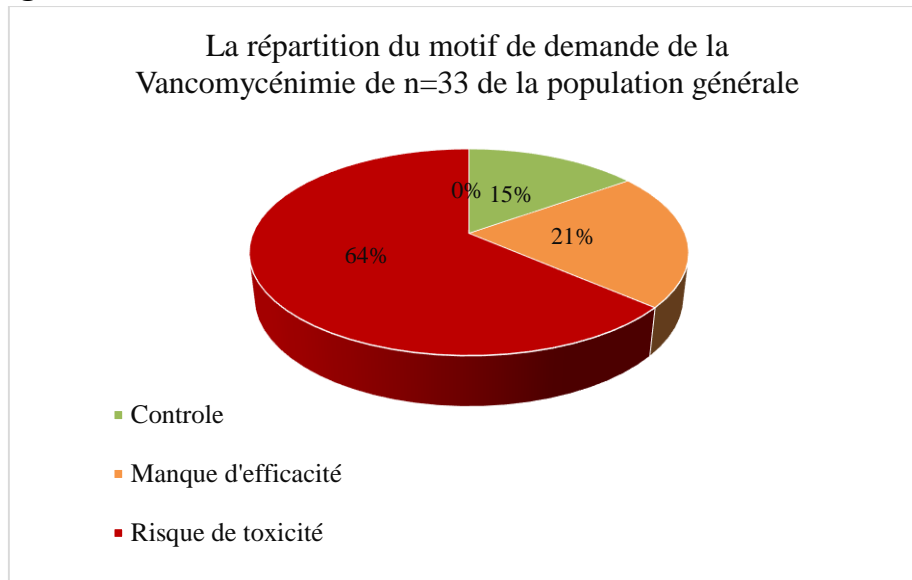


Figure 19 : La répartition du motif de demande de Vancomycénimie de n=33 de la population générale

Le motif de prescription le plus fréquent c'était le risque de toxicité en raison de la néphrotoxicité connue de la Vancomycine, le motif de manque d'efficacité et de contrôle étaient moins demandés, pour le motif de suspicion d'interaction nous avons reçu aucun prélèvement.

I.1.2.7. La répartition de taux résiduel de premier Vancomycénimie chez la population générale

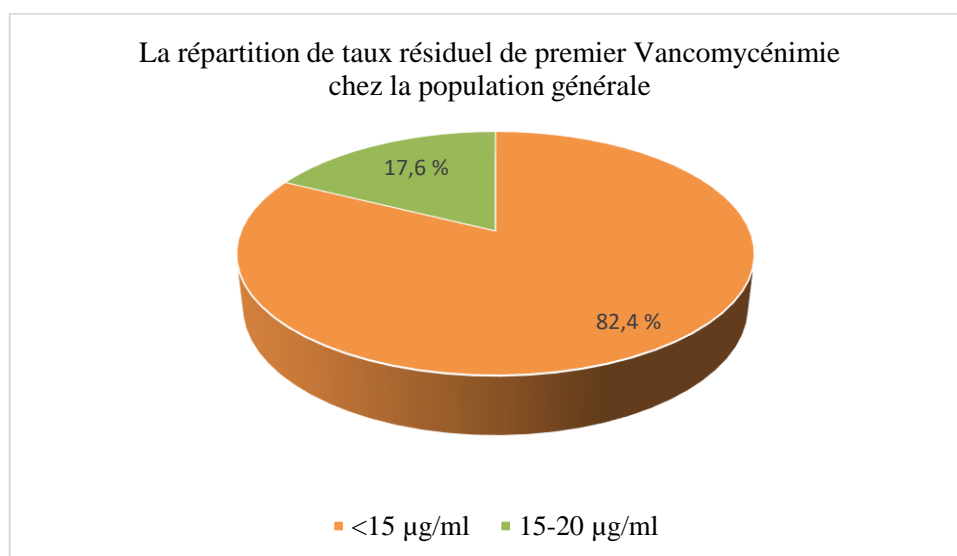


Figure 20 : La répartition de taux résiduel de premier Vancomycénimie chez la population générale

82% de la population avaient des résultats inférieures à l'intervalle visé, et 17,6% avaient des résultats dans l'intervalle cible, évoquant ainsi que la majorité de la population étaient dans le risque de manque d'efficacité de traitement.

I.1.2.8. La répartition de la clairance rénale de la première Vancomycémié de n=18 de la population générale

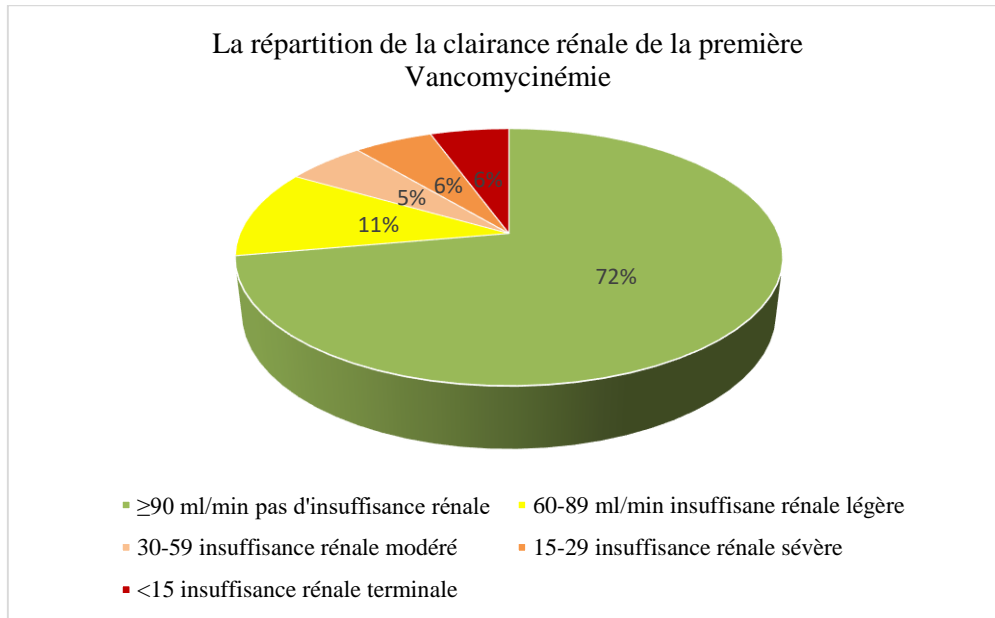


Figure 21 : La répartition de la clairance rénale de la première Vancomycémié de n=18 de la population générale

72% des patients fit partie de la population normo-rénale, tandis que 11% de la population générale évoquent une insuffisance rénale légère et 5% une insuffisance rénale modérée, alors que 12% de la population avaient une insuffisance rénale sévère et/ou terminale.

Calcul de clairance de créatinine (Cl Cr) a été effectué par les formules suivantes

La formule de Cockcroft-Gault

Homme : Clairance (ml/min) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 1.23] / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$

Ou

Clairance (ml/min) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}] / [72 \times \text{créatininémie (mg/dl)}]$

Femme :

Clairance (ml/min) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 1.04] / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})$

Ou

Clairance (ml/min) = $[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times 0.85] / [72 \times \text{créatininémie (mg/dl)}]$

La formule Du CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration)

Elle est plus correcte pour les valeurs de clairance de la créatinine dépassant les 60 ml/min/1,73m²

$$Cl\ Cr = 141 * \min (Créat / k)^\alpha * \max (Créat / k)^{-1.209} * 0.993^{Age} * (1.018 \text{ si sexe féminin}) * (1.159 \text{ si sujet noir})$$

Avec k=0.7 pour les femmes et 0.9 pour les hommes, et $\alpha=-0.329$ pour les femmes et -0.4111 pour les hommes. La créatininémie est exprimée en mg/dl.

I.1.2.9. La répartition des médicaments néphrotoxiques associés chez la population générale**Tableau XXVIII : Les médicaments néphrotoxiques associés chez la population générale**

| TRT néphrotoxique | Nombre des patients | Identifiant de patients |
|-------------------|---------------------|--------------------------------|
| Ceftazidime | 9 | P31 P3 P4 P5 P6 P8 P23 P34 P18 |
| Céfotaxime | 8 | P1 P21 P23 P25 P27 P28 P30 P19 |
| Acyclovir | 4 | P31 P3 P7 P24 |
| Ciprofloxacine | 8 | P1 P3 P4 P7 P9 P26 P12 P32 |
| Gentamicine | 6 | P4 P5 P23 P11 P13 P19 |
| Amikacine | 4 | P9 P14 P17 P29 |
| Cefazoline | 1 | P10 |
| Sulfaméthoxazole | 1 | P12 |
| Furosémide | 4 | P31 P13 P14 P15 |

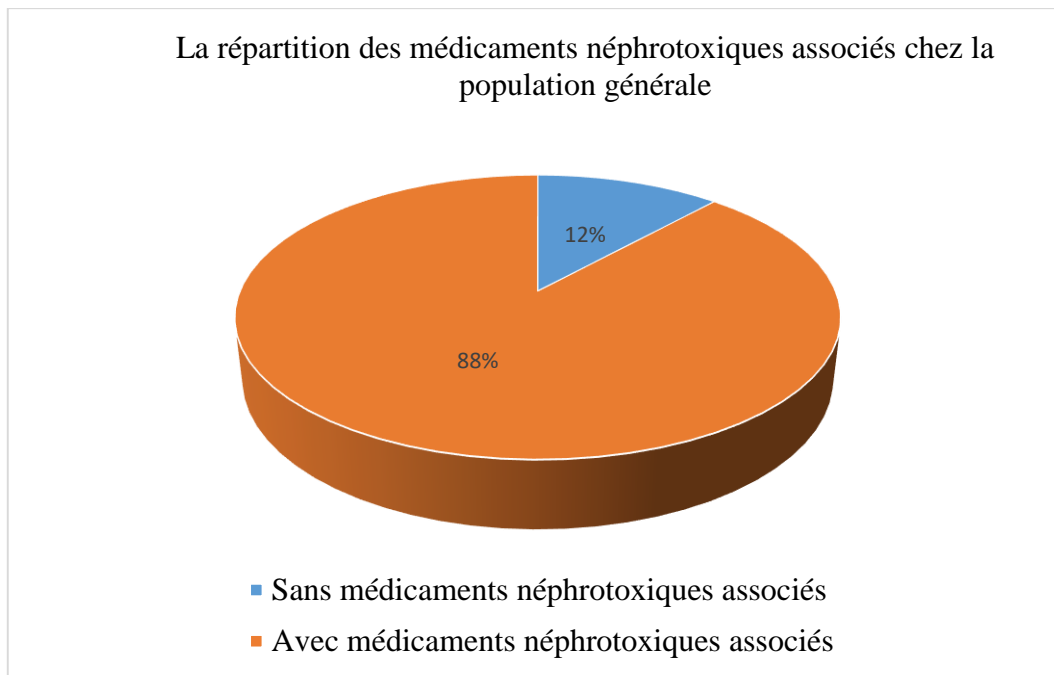


Figure 22 : La répartition des médicaments néphrotoxiques chez la population générale

La majorité (88%) de la population générale avait des médicaments néphrotoxiques associés.

I.1.2.10 La répartition de la posologie, fréquence, clairance de créatinine, et résultats de la Vancomycénimie de la population générale

Tableau XXIX : Posologie, fréquence, clairance de créatinine, et résultats de la Vancomycénimie de la population générale

| N° | Dose de charge | Dose et fréquence d'entretien | Taux résiduel µg/ml | Clairance de créatinine ml/min |
|--------------------------------------|---------------------|---|--|--|
| Population adulte normo-rénal | | | | |
| P1 | 1g perfusion 1h | 500mg/8h | 10,3 | 105,26 |
| P2 | 1 g perfusion 1h | 500mg/8h | 3,5 | 189,71 |
| P3 | 1g perfusion 1h | 2g/24h | 14,2 | - |
| P4 | - | 1g/8h | 5,6 | 128,98 |
| P5* | 1,2g perfusion 1h | D1=1g, 1g, 500mg intervalle de 8 h D2= D1 D3= 1g/8h | Cmin 1=3,6 Cmin 2=5,84 Cmin 3 = 3,3 | 183,33 |
| P6 | 960mg perfusion 1h | 500mg/6h | 2,9 | 79,91 |
| P7 | - | 1g/8h | 4 | 183,33 |
| P8* | - | 1g/8h | 2,4 | 322,22 |
| P9 | 1g perfusion 1heure | 2 g / 24 h PSE 1g/8h | 8,9 | 217,91 |
| P10¥ | - | 1g/12h | 13,2 | - |
| P11 | - | 1g/12h | 15,8 | 169,79 |
| P12 | - | D1=1g/8h D2=1g/12h D3= / D4=500mg/12h | Cmin1=12,4 Cmin2=21 Cmin3=17,6 Cmin4=14,9 | C11=71,20 C12=50,60 C13=50,60 C14=63,70 |
| P13 | - | D1=1g/12h D2= 1g/12h D3=1g/12h D4=1g/24h D5=1.5g/12h D6=2g/24h | Cmin1=7,5 Cmin2=12,3 Cmin3=27,2 Cmin4=6,9 Cmin5=11,9 Cmin6=13,8 | 119,94 131,18 59,13 67,71 79,96 99,95 |

| | | | | |
|--|------------------------------|---|---|--------------|
| P14 | - | D1=500mg/8h D2=1g/8h D3=1g/12h | Cmin1=4,6 Cmin2=29,2 | 90,7 97,4 |
| P15 | - | 500mg/8h | 19,5 | 101,8 |
| P16 | - | 500mg/24h | 7,1 | - |
| P17* | - | 500mg/12h | 14,8 | 102,1 |
| P18 | - | 1000mg/12h | Cmin1=10,9 | - |
| P19 | - | D1=500mg/06h D2=1g/8h | Cmin1=8,3 Cmin2=50 | - |
| P20 | 1000mg | 500mg/24h | 13,6 | - |
| Population pédiatrique | | | | |
| P21* | - | 160mg/8h | 4,1 | |
| P22 | - | 180mg/8h | 3,6 | |
| P23 | - | 118mg/8h | 15,9 | |
| P24 | | 220mg/8h | 2,1 | |
| P25 | 1.5g | 1g/6h | 19,2 | |
| P26 | - | 420mg/8h | 5,8 | 98 |
| P27 | | 120mg/8h | 15,1 | |
| P28 | - | 110mg/8h | 16,7 | |
| P29 | - | 37,5/8h | <2 | |
| P30 | - | 15mg/8h | 4,6 | |
| Population avec insuffisance rénal non dialysée | | | | |
| P31* | - | D1= 500mg/24h D2= 500 mg /8h | 12,3 | 52,42 |
| P32* | - | 650 mg/12h | 9,8 | 16,70 |
| Population dialysée | | | | |
| P33 | 1,5g 1 ^{er} semaine | 1g tous les 5jours | Cmin1=14 Cmin2=24,6 Cmin3=12,6 | 11,11 |
| P34 | 1.5g 1 ^{er} semaine | 1g tous les 5 jours | 14,2 | / |

PSE : par seringue électrique **¥** : patient obèse * : décès

I.1.3. Répartition de la première dose et fréquence administrée et de taux résiduel par population

I.1.3.1. La répartition de la population adulte normo-rénale (n=19) en fonction de la fréquence d'administration et de taux résiduel

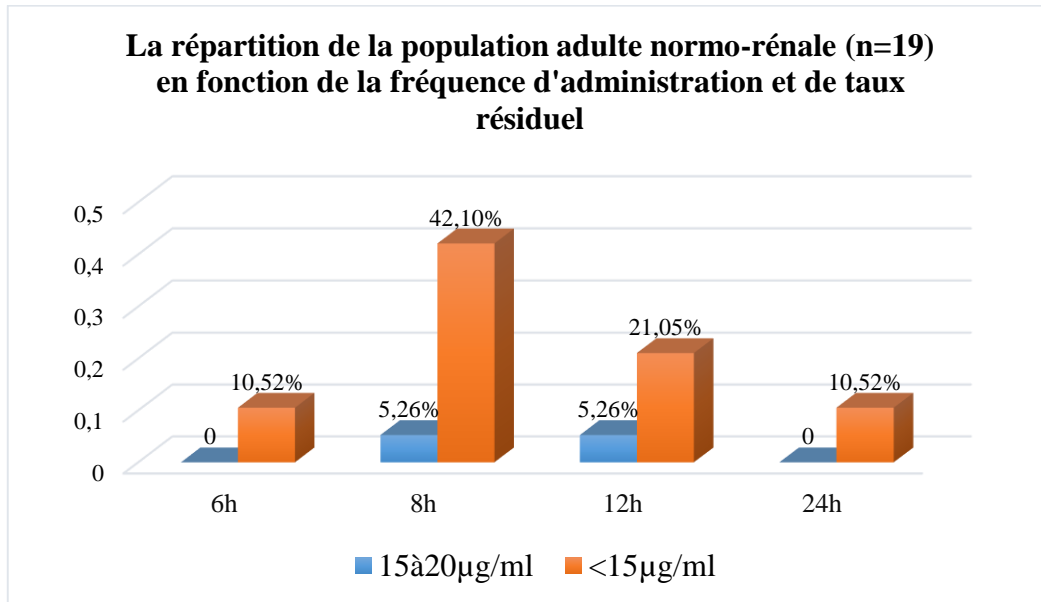


Figure 23 : La répartition de la population adulte normo-rénale (n=19) en fonction de la fréquence d'administration et taux résiduel

Pour les quatre fréquences d'administration (6h, 8h, 12h, 24h), la majorité de la population adulte normo-rénale se trouvent dans la zone sub-thérapeutique (<15µg/ml) de taux résiduelle pour leurs première prélèvement avec 8h comme la fréquence posologique la plus utilisée.

I.1.3.2. La répartition de la population adulte normo-rénal en fonction de la première dose et fréquence administrée

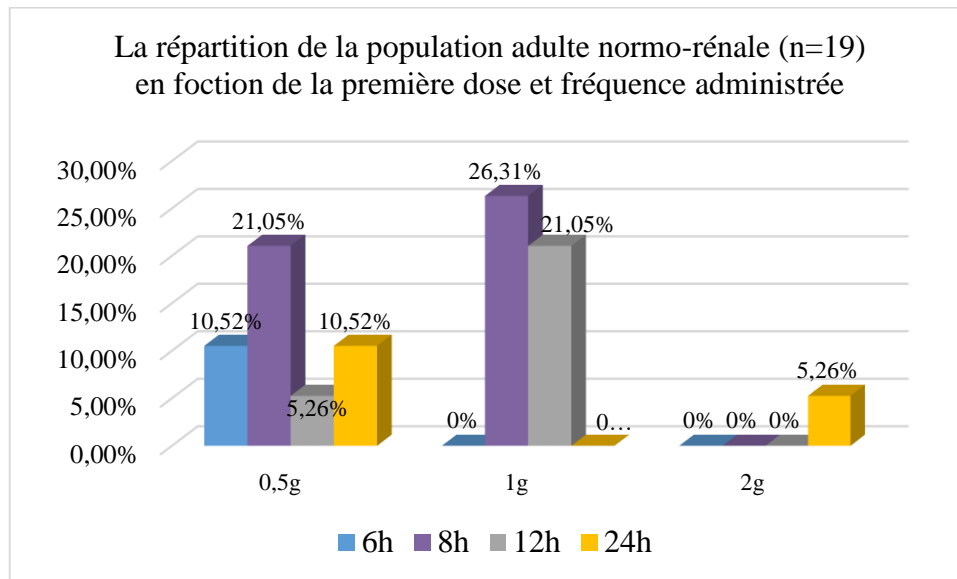


Figure 24 : La répartition de la population adulte normo-rénal (n=19) en fonction de la première dose et fréquence administrée

La majorité de la population adulte normo-rénal ont reçu les posologies suivant 0,5g/8h (500mg/8h), 1g/8h (1000mg/8h) et 1g/12h (1000mg/12h) avec 500mg la dose d'entretien la plus utilisé en premier lieu.

I.1.3.3. La répartition de la population pédiatrique et néonatale (n=10) en fonction de la fréquence d'administration et taux résiduel

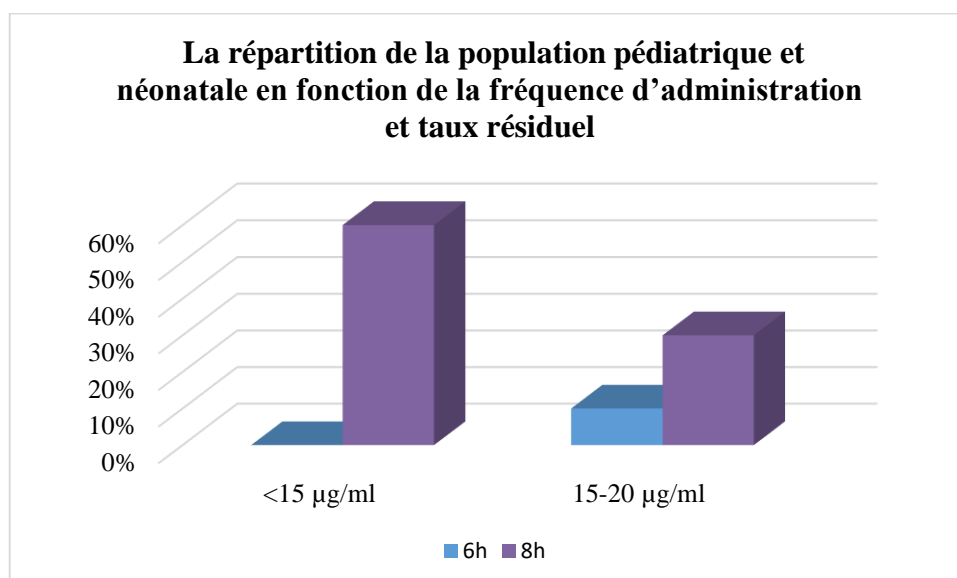


Figure 25 : La répartition de la population pédiatrique et néonatale (n=10) en fonction de la fréquence d'administration et taux résiduel

L'intervalle 8h pour la population pédiatrique et néonatale avaient la majorité des résultats inférieure à 15 $\mu\text{g/ml}$ ($<15 \mu\text{g/ml}$).

I.1.3.4. La répartition de la population pédiatrique et néonatale (n=10) en fonction de la fréquence d'administration et la dose administrée, et en fonction de la dose administrée et le taux résiduel

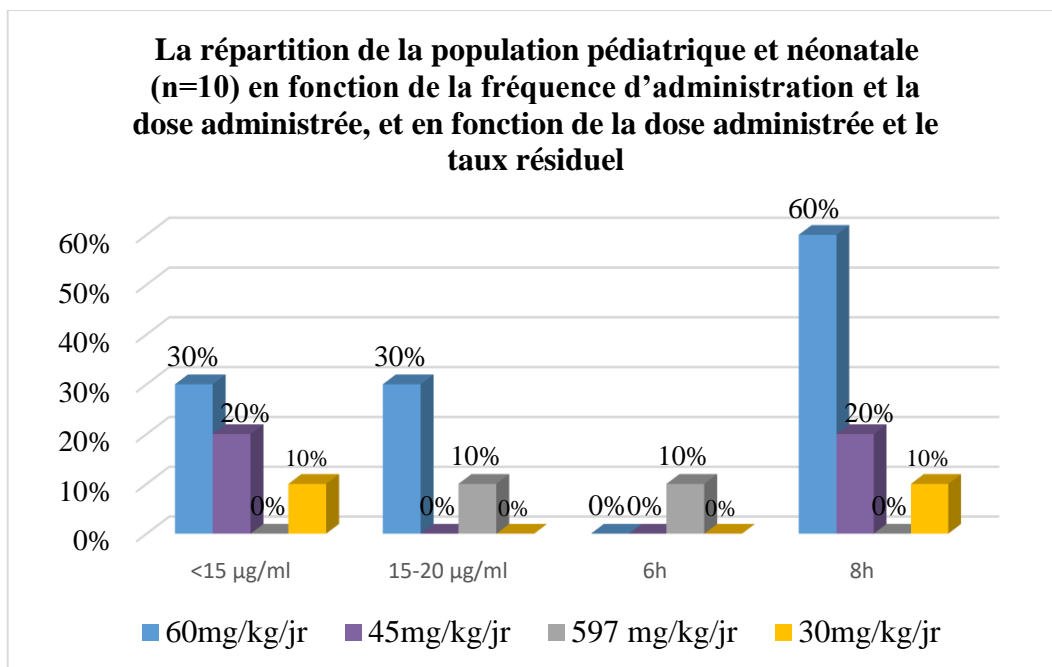


Figure 26 : La répartition de la population pédiatrique et néonatale (n=10) en fonction de la fréquence d'administration et la dose administrée, et en fonction de la dose administrée et le taux résiduel

La majorité de la population pédiatrique avaient la dose 60mg/kg/jr, la dose la plus prescrite pour un intervalle de 8h, cette dernière a donné des résultats dans l'intervalle cible (15-20 $\mu\text{g/ml}$) pour 30% de la population, mais aussi d'autres résultats étaient inférieurs à 15 $\mu\text{g/ml}$ pour une autre 30% de la population pédiatrique

I.1.3.5. La répartition de la population dialysé (n=2) et non dialysé (n=2) en fonction de la dose administrée et le taux résiduel et en fonction de la fréquence d'administration et le taux résiduel

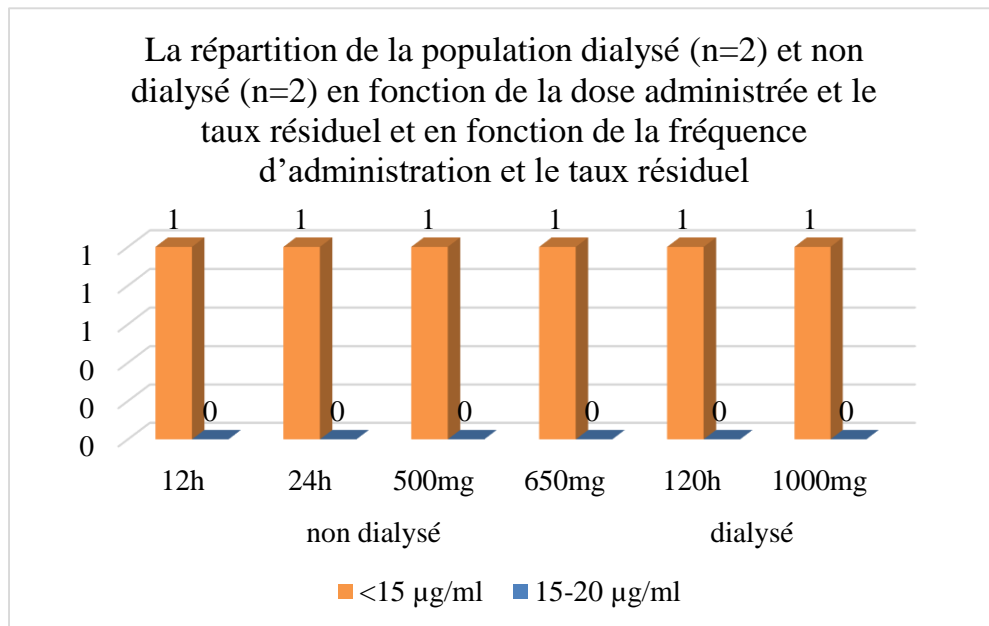


Figure 27 : La répartition de la population dialysé (n=2) et non dialysé (n=2) en fonction de la dose administrée et le taux résiduel et en fonction de la fréquence d'administration et le taux résiduel

Les 4 patients de la population dialysée et non dialysée avaient des résultats inférieurs à 15 µg/ml.

DISCUSSION

III.1. Caractéristique générale de la population

58,82% de nos patients sont de sexe masculin (voir le figure 14), la majorité entre eux sont des hommes âgés entre 31ans à plus de 65 ans (voir le figure 15 et 16), hospitalisés au niveau des services d'Hématologie et Cardiologie (voir le tableau XXVII) les services les plus demandeurs de la Vancomycénimie, évoquant ainsi que la prévalence des hommes adultes et âgés traités par la Vancomycine au niveau du CHU de Tlemcen est plus élevé par rapport les femmes.

Le motif de demande d'analyse le plus fréquent pour la première Vancomycénimie c'était le risque de toxicité (64%) par rapport au risque de manque d'efficacité (21%), et aucun prélèvement n'a été reçu en raison de la suspension d'interaction médicamenteuse (voir le figure 19).

Nos résultats ont rapporté que 88% de la population générale avaient des médicaments néphrotoxiques associés, ces derniers affectent l'action de la Vancomycine, en diminuant l'efficacité (par exemple le Furosémide (33)) ou en potentialisant le risque du néphrotoxicité (par exemple la Gentamicine (52)), ils ont rapporté aussi que le risque de manque d'efficacité est plus élevé (82,4% $<15\mu\text{g/ml}$) par rapport au risque de toxicité (0% $>20\mu\text{g/ml}$) pour la première Vancomycénimie (voir les figures 20 et 22).

Pour conclure, le risque de manque d'efficacité et le risque d'interaction médicamenteuse doivent être pris en considération et valorisés.

III.1. Interprétation des résultats en fonction des différentes populations

Notre échantillon d'étude présente différentes populations (population adulte normo-rénal, en insuffisance rénale non dialysée, insuffisance rénale dialysée et population pédiatrique) manifestant des variabilités intra et interindividuelles entre eux, expliquant ainsi la nécessité d'interpréter les résultats par population.

III.1.1. Population adulte normo-rénal

Parmi nos patients de la population adulte normo-rénal ($n=20$), deux patients ($n=2$; 10%) ont eu leurs premières Vancomycénimie dans l'intervalle thérapeutique visé ($15\text{à}20\mu\text{g/ml}$), le reste des patients ($n=18$; 90%) avaient des taux résiduels (TR) sub-thérapeutique ($<15\mu\text{g/ml}$), parmi eux 11 patients (55%) avaient des TRs inférieurs à $10\mu\text{g/ml}$ dont 3 patients sont décédés, signalant ainsi un risque de développement des résistances bactériens à la vancomycine et d'échec thérapeutique.

Chez les patients qu'ont eu une Vancomycénimie inférieur à $15\mu\text{g/ml}$, les posologies d'entretien les plus prescrits c'était 500mg/8h, 1g/8h, 1g/12h, dont 8 heures est la fréquence la plus prescrit (voir le figure 23). Pour ces patients la majorité des posologies d'entretien prescrits ne correspondent pas aux posologies recommandées pour l'adulte normo-rénale (voir le tableau VIII).

Pour les doses de charge, elles n'ont été pas envisagées (chez 12 patients) et/ou administrées à une dose inférieure aux doses recommandées (25 à 30 mg/kg/jr, voir le tableau VIII) chez 7 patients.

Nous avons constaté que les sous-dosages de la Vancomycine pourraient être expliqués par le manque d'intérêt à la prescription d'une dose de charge, et/ou l'administration mal appropriée de cette dernière (11 patients n'ont pas reçu une dose de charge, et 7 patients ont reçu des doses inférieures aux doses recommandées).

Nos résultats sont confirmés par le guide posologique et de surveillance de Vancomycine 2018 (26) et par les guidelines de consensus 2020 de la société américaine des pharmaciens de système de santé (ASHAP), la société américaine des maladies infectieuses (IDSA), la société américaine des maladies infectieuses pédiatriques (PIDS) et la société américaine des pharmaciens des maladies infectieuses (SIDP)(4) et par d'autres études(53–56). Où ils ont mentionné que la dose de charge doit être envisagée chez les patients présentant des infections graves où on doit atteindre rapidement un taux cible de 15 à 20 µg/ml permettant ainsi une optimisation de l'antibiothérapie, la réduction de mortalité et de durée d'hospitalisation chez les patients atteints d'une bactériémie par *S. aureus*, en n'augmentant pas le risque de néphrotoxicité (54).

D'autres prélèvements ont été effectués pour certains patients afin d'adapter leurs posologies, 3 patients entre eux ont eu leurs Vancomycémies dans la zone toxique ($>20\mu\text{g/ml}$) après le 2^{ème} prélèvement et un seul patient après le 3^{ème} prélèvement.

Les résultats, la clairance rénale et les médicaments associés sont présentés dans le tableau ci-dessus ;

Tableau XXX : La posologie d'entretien, taux résiduel, clairance de créatinine et médicaments néphrotoxiques associés des patients avec Vancomycémie toxique

| Identifiant de patient | La posologie d'entretien | Taux résiduel ($\mu\text{g/ml}$) | Clairance de créatinine (ml/min) | Médicament néphrotoxique associé |
|------------------------|--------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| P12 | D1 =1g/8h | Cmin1=12,4 | Cl1=71,20 | Ciprofloxacine |
| | D2 =1g/12h | Cmin2=21* | Cl2=50,60 | Sulfaméthoxazole |
| | D3 = / | Cmin3=17,6 | Cl3=50,60 | |
| | D4 =500mg/12h | Cmin4=14,9 | Cl4=63,70 | |
| P13 | D1 =1g/12h | Cmin1=7,5 | Cl1=119,94 | Gentamicine |
| | D2 = 1g/12h | Cmin2=12,3 | Cl2=131,18 | Furosémide |
| | D3 =1g/12h | Cmin3=27,2* | Cl3=59,13 | |
| | D4 =1g/24h | Cmin4=6,9 | Cl4=67,71 | |
| | D5 =1.5g/12h | Cmin5=11,9 | Cl5=79,96 | |
| | D6 =2g/24h | Cmin6=13,8 | Cl6=99,95 | |
| P14 | D1 =500mg/8h | Cmin1=4,6 | Cl1= 90,70 | Furosémide |
| | D2 =1g/8h | Cmin2=29,2* | Cl2= 97,4 | Amikacine |
| | D3 =1g/12h | | | |

* : Taux résiduel $>20\mu\text{g/ml}$

Les patients P12 et P13 figurant dans le tableau précédent, présentent des fluctuations de la clairance de la créatinine et des TRs, évoquant ainsi une insuffisance rénale légère à modérée, qui pourrait être expliquée par une néphrotoxicité probablement due au Vancomycine ou aux autres médicaments néphrotoxiques associés et/ou à l'association de la Vancomycine avec d'autres médicaments néphrotoxiques (la Ciprofloxacine, Sulfaméthoxazole, Gentamicine, Furosémide)(52). Pour le patient P14, les valeurs de la clairance rénale sont dans les normes bien que le résultat de 2^{ème} Vancomycémie est toxique, ceci pourrait être expliqué par l'arrêt

de Furosémide (il augmente l'élimination rénale de la Vancomycine en augmentant la clairance rénale par 25%) et/ou par l'augmentation de la posologie de 500mg/8h à 1g/8h.

Pour conclure, nous avons constaté à partir de ces données que la prescription des doses de charge et d'entretien selon les recommandations prescrites joue un rôle important dans l'optimisation de l'antibiothérapie et de suivi thérapeutique pharmacologique de Vancomycine, ainsi que l'association des autres médicaments néphrotoxiques impose un suivi strict des bilans rénaux et de l'adaptation posologique effectuée.

III.1.2. Population pédiatrique

Pour notre population pédiatrique n=10 ; constitue 29,41% de la population générale, âgée de 9 jours à 12 ans avec une prédominance féminine (sex-ratio 7/3), seulement 4 patients P23, P25, P27 et P28 de la population ont eu des taux résiduels dans l'intervalle thérapeutique cible (15 à 20 µg/ml), pour une posologie de 60 mg/kg/j avec une fréquence de 8h (voir les figures 25 et 26)

La patiente P25 avait une méningite à 2700 éléments traitée par la Vancomycine à une dose de 1g/6h (corrélant ainsi avec les recommandations prescrites pour les infections plus graves dans le Tableau IX), une Vancomycénémie a été lancée et un taux de 19,2µg/ml a été obtenu avec une réponse clinique stable.

La patiente P26 a été le seul cas sous un traitement préventif post opératoire par la Vancomycine à une dose de 45mg/kg/jr avec une fréquence d'administration de 8h, l'intervalle thérapeutique ciblé est 10 à 15 µg/ml, une Vancomycénémie a été lancée révélant un taux résiduel de 5.8 µg/ml, une concentration sub-thérapeutique associée à un risque de développement des résistances bactériennes (<10 µg/ml), ceci pourrait être expliqué par la dose basse administrée (45mg/kg/jr).

La revue de la littérature recommande une dose de 40 à 60 mg/kg/j à un intervalle de 6 à 8 heures (voir tableau IX), permettant ainsi une adaptation posologique par une augmentation de la dose administrée jusqu'à 60mg/kg/jr ou une réduction de l'intervalle d'administration jusqu'à 6h par jour, pour atteindre l'intervalle thérapeutique cible. Mais nous n'avons pas pu faire une adaptation posologique car les praticiens ne l'envisagent pas et ne donnent pas d'intérêt au STP.

Le reste des patients ont des taux résiduels sub-thérapeutique, les posologies administrées et les posologies recommandées sont détaillées dans le tableau suivant :

Tableau XXXI : Taux résiduel, posologies administrées et recommandées chez les patients pédiatriques ayant des taux résiduels sub-thérapeutique

| Patient | Dose administrée | Fréquence d'administration utilisée | Taux résiduel $\mu\text{g/ml}$ | Dose recommandée | Fréquence d'administration recommandée |
|---------|------------------|-------------------------------------|--------------------------------|---------------------|--|
| P21 | 60 mg/kg/j | 8h | 4,1 | 60 mg/kg/j | 6à8h |
| P22 | 60 mg/kg/j | 8h | 3,6 | 60mg/kg/j | 6à8h |
| P24 | 60 mg/kg/j | 8h | 2 ,1 | 60mg/kg/j | 6à8h |
| P29 | 45 mg/kg/j | 8h | <2 | 10-15 mg/kg/Dose IV | 6 h, 8h à12h |
| P30 | 30 mg/kg/j | 8h | 4,6 | 10-15 mg/kg/dose IV | 6 à 8h |

les trois patients P21 (décès), P22 et P24 ont eu des taux résiduels sub-thérapeutique à une dose administré de 60mg/kg/j à un intervalle de 8h, incitant ainsi à une éventuelle augmentation de la dose (maximum 2g/jr) ou une réduction de l'intervalle d'administration de 8h à 6h pour l'index thérapeutique cible (15à20 $\mu\text{g/ml}$), mais nous n'avons pas pu faire une adaptation posologique car les praticiens ne l'envisagent pas et ne donnent pas d'intérêt au STP.

Les deux nouveau-nés P29 et P30 ont eu des résultats sub-thérapeutiques à des doses de 45 mg/kg/jr et 30mg/kg/jr à un intervalle de 8h, l'échec thérapeutique pourrait être dû aux doses mal adaptées en raison de manque des données sur le poids et l'âge gestationnel des patients (voir le tableau X).

60% des patients ont eu une dose de 60mg/kg/jr administré à un intervalle de 8h, 30% entre eux ont eu des résultats dans l'index thérapeutique cible, tandis que l'autre 30% des patients avaient des résultats sub-thérapeutiques $<5 \mu\text{g/ml}$, évoquant ainsi un risque élevé d'échec thérapeutique et de développement des résistances bactériennes, en concluant ainsi que les doses et fréquences prescrit ne sont pas suffisantes pour atteindre l'index thérapeutique cible.

Nos résultats sont comparables avec l'étude transversale descriptive, portant sur 9 patients nourrissons et enfants hospitalisés au niveau du service de Pédiatrie EHS Mère-Enfant de Tlemcen en 2015. Les patients recevant de la Vancomycine en perfusion discontinue, 66,66% des patients avaient des TRs sub-thérapeutique inférieurs à 15 µg/ml, 22,22% des patients avaient des TRs supra-thérapeutique supérieurs à 20 µg/ml, et seulement 11,11% des patients avaient des TRs dans l'intervalle thérapeutique (entre 15 et 20 µg/ml), évoquant ainsi que les posologies prescrit ne sont pas suffisantes pour atteindre l'index thérapeutique cible (5).

Salem et al, ont effectué une étude rétrospective en 2020, au niveau de l'hôpital général Hamad (Département de pharmacie, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar) durant une année avec une effective de 75 enfants âgés de 1 mois à 12 ans et hospitalisés entre 1 février 2016 à 31 janvier 2017, traité par la Vancomycine sous une dose de 60mg/kg/jr administré toutes les 6heures.(57)

Les creux initiaux ont été analysés, évoquant ainsi que seulement 37,3% des patients avaient des résultats entre 10à20 µg/ml. Ils ont conclu que la dose quotidienne de la Vancomycine de 60 mg/kg/jr est insuffisante pour atteindre l'index thérapeutique cible pour la majorité des enfants ainsi qu'il est peu probable que cette dernière produise des concentrations supra-thérapeutiques chez les enfants dont les fonctions rénales et cardiaques sont normales. Ils ont recommandé une éventuelle augmentation de la dose prescrit jusqu'au 80mg/kg/jr pour les enfants âgés de 3 mois à 12 ans selon les dernières recommandations des guidelines de consensus Américaine de 2020.(4,57)

Nous avons conclu que les posologies administrés sont mal adaptés dans les services de pédiatries et de néonatalogies et que ces derniers ne prennent pas en compte le STP, incitant ainsi à une imposition strict du STP de la Vancomycine et une adaptation posologique appropriés.

III.1.3. Population adulte avec insuffisance rénale non dialysée

Pour la population adulte avec insuffisance rénale non dialysée, nous avons reçu deux prélèvement (voir le tableau XI) dont le motif de demande d'analyse c'était le risque de toxicité, les deux patients sont décédés avant de terminer leurs suivi thérapeutique et pharmacologique

Pour ces deux patients les doses de charges n'ont été pas administrées et les doses d'entretiens prescrites ne correspondent pas aux recommandations décrites.

Pour le patient P31 la dose recommandée c'est 1250mg/12h en raison de son clairance de la créatinine supérieure à 50 ml/min (52,42>51ml/min) et de son poids supérieure à 81kg (84>81kg) (voir le tableau XI), alors qu'il avait une dose de 500mg/24h (voir le tableau XXIX)

Pour le patient P32, la fréquence d'administration recommandées c'est 24h en raison de son clairance de créatinine qui se situe entre 15 à 49 ml/min (16,70 ml/min) (voir le tableau XI), tandis que il avait une fréquence d'administration de 12h (voir le tableau XXIX)

Nous avons donc constatés que les sous-dosages et les échecs thérapeutiques pourraient être expliqués par l'absence de dose de charge adaptés aux insuffisants rénaux non dialysés et/ou par l'administration mal adaptées des posologies d'entretiens.

Nos résultats sont supportés par les guides (guide posologique et surveillance de vancomycine , guidelines de consensus Américaine 2022) (4,26), ils ont mentionnés que la dose de charge doit être envisagés chez les patients qui démontrent une dysfonction rénale significative afin de réduire le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre, et que les posologies d'entretiens doivent être adaptées selon le degré de dysfonction rénale.

Pour conclure, nous avons constaté à partir de ces données que l'administration d'une dose de charge ainsi que l'adaptation posologique des doses d'entretien selon les recommandations prescrites jouent un rôle important dans l'optimisation de l'antibiothérapie et de suivi thérapeutique pharmacologique de Vancomycine, ainsi que le suivi thérapeutique pharmacologique doit être imposés et surveiller strictement chez les non dialysés.

III.1.4.Population adulte dialysés

La Vancomycine est administrée vers la fin de séance de dialyse au niveau de service de la néphrologie, ce pratique est comparable avec la théorie, donc les TRs sub-thérapeutiques qui sont proche de la limite inférieure de l'index thérapeutique pourrait être expliqués dû au manque des données cliniques et biologiques des patients surtout le poids qu'est nécessaire pour la détermination de la dose de charge et dose d'entretien la mieux adaptée au patient (tableau XXI)

Nous pouvons conclure, à partir de ces données, que la disponibilité des données cliniques et biologique surtout le poids et la clairance rénale, joue un rôle important dans l'adaptation posologique et doivent être valorisées pour un STP propre.

Cas isolé P13

Patient B.A, âgé de 47 ans, pesant 65 Kg et d'une taille de 1,72 m (IMC normale de 22 kg/m²), admis au service de cardiologie suit a une endocardite infectieuse probable avec 1 critère majeur (présence de végétation mitral), et 1 critère mineur (syndrome infectieux), le patient a comme pathologie associée une insuffisance mitral.

D'après les résultats d'hémoculture, le pathogène Streptococcus (SPP) sensible à la Vancomycine a été identifié, donc un traitement antibiotique a été mis en place ; la Vancomycine à une posologie d'entretien direct 1g/12h associé au Gentamicine (aminoside) à une posologie de 120mg/24h et au Furosémide (diurétique de l'anse) à une dose de 20mg deux fois par jour. Une 1^{er} Vancomycénimie a été lancé donnant un résultat sub-thérapeutique de 7,5 µg/ml, la fonction rénal a été intacte Cl Cr=119.94ml/min.

Le taux sub-thérapeutique pourrait être expliqué par l'absence d'une dose de charge qu'est nécessaire pour atteindre l'index thérapeutique cible ou par la présence de Furosémide, un médicament qui augmente l'excrétion rénale de vancomycine et/ou par les deux propositions déjà cités.

Le patient a bénéficié d'un autre dosage pour la même posologie de maintenance 1g/12h, les deux médicaments (Gentamicine et Furosémide) sont toujours en association, la fonction rénale est toujours intacte (Cl Cr=131,18 ml/min) et un taux de 12,3 µg/ml a été obtenu, le résultat pourrait être expliqué par l'association de Vancomycine et du Furosémide.

Pour le troisième dosage le patient n'était plus sous traitement par la Gentamicine et le Furosémide, nous avons observé une altération de la fonction rénale (ClCr=59,13 ml/min) évoquant une IR (insuffisance rénale) modérée, associée à une Vancomycénémie toxique (27,2 µg/ml), le résultat pourrait être expliqué par l'arrêt des deux médicaments néphrotoxiques et/ou par la néphrotoxicité de Vancomycine.

Une adaptation posologique a été effectuée à une posologie de 1g/24h, associée à une fonction rénale toujours altérée (ClCr=67,71 ml/min) évoquant une IR légère, et une Vancomycénémie a été lancée donnant un taux sub-thérapeutique de 6,9 µg/ml. Selon la revue de la littérature une réduction de la dose par 250 mg doit être faite associée à une Vancomycénémie (voir le tableau XI), mais dans notre cas les cliniciens avaient prescrit une posologie de 1g/24h évoquant une réduction de 1g au lieu 250mg (voir le tableau), expliquant ainsi l'échec thérapeutique (<10µg/ml).

Une autre adaptation posologique a été mise en place à une posologie de 1,5g/24h, associée à une réintroduction du Furosémide, nous avons observé une amélioration de la fonction rénale mais toujours perturbée (Cl Cr=79,96 ml/min, IR légère), pour cette adaptation posologique le taux de Vancomycine était de 11,9 µg/ml, un résultat sub-thérapeutique pourrait être dû au mal adaptées posologique de la Vancomycine associée à une réintroduction du Furosémide.

Pour la dernière Vancomycénémie, nous avons eu un taux résiduel sub-thérapeutique (13,8 µg/ml) pour une posologie de 2g/24h, associée à une clairance rénale normale (Cl Cr=90,95ml/min >90ml/min) évoquant une amélioration de la fonction rénale, le résultat sub-thérapeutique pourrait être expliqué par l'administration à un intervalle de 24h qui est mal adaptée pour les patients avec une fonction rénale normale ($t_{1/2}=5\text{ à }8$ heures).

Tableau XXXII : Les caractérisations de cas isolé P13

| Patient | Posologie de la Vancomycine | Clairance de créatinine ml/min | Taux résiduel µg/ml | Médicament néphrotoxique associée |
|------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| P14 | 1g/12h | 119,94 | 7,5 | Gentamycine Furosémide |
| | 1g/12h | 131,18 | 12,3 | Gentamycine Furosémide |
| | 1g/12h | 59,13 | 27,2 | / |
| | 1g/24h | 67,71 | 6,9 | / |
| | 1,5g/24h | 79,96 | 11,9 | Furosémide |
| | 2g/24h | 99,95 | 13,8 | Furosémide |

Tableau XXXIII: La corrélation dose-taux et créatinine-taux de patient P13

| Identifiant patient | de | Corrélation dose-taux résiduels | Corrélation créatinine-taux résiduels |
|---------------------|----|---------------------------------|---------------------------------------|
| P14 | | R= -0,322 | R= 0,54 |

Nous avons trouvé une corrélation moyenne entre les clairances de la créatinine et les taux de Vancomycine ($R=0,54$), ceci pourrait être expliqué par la néphrotoxicité connue de Vancomycine. Et une corrélation négative faible entre les doses administrées et les taux de résiduels de Vancomycine ($R=-0,32$) évoquant ainsi une adaptation posologique anarchique de la Vancomycine.

Pour conclure, nous avons constatés que l'adaptation posologique doit être valorisé et imposé selon les recommandations prescrites dans les guides pharmacologiques.

Cas isolé P14

Patient K.G, âgé de 59 ans, admis au niveau de service de Cardiologie de Tlemcen pour une dyspnée remontant à une semaine, aux ATCD de syndrome coronarien aigu thrombolysé.

Le diagnostic posé c'était un syndrome coronarien aigu ST+, il présent aussi une péricardite aiguë (syndrome de Dressler) traité par une intervention opératoire (une ponction péricardique), et un choc septique dont l'hémoculture était négative.

La clairance rénale était normale durant le suivi thérapeutique (voir Tableau XXXVIII).

Le conduit à tenir pour le traitement de choc septique c'était la prescription de Tienam (Imipenème/Cilastatine, un antibiotique de la famille des Bêtalactamines de la classe des Carbapénèmes et de la Cilastatine) à une posologie de 500mg/8h en IVL (intraveineuse lente), Amikacine (aminoside) pendant 5 jours et Vancomycine à une posologie de 500mg/8h en IVL perfusion pendant 1 heure avec une Vancomycénimie lancé pour la première posologie de Vancomycine.

Le résultat de premier Vancomycénimie était sub-thérapeutique (4,6 µg/ml) donc une adaptation posologique a été effectuée à une posologie de « 1g/8h » avec un arrêt de l'administration du Furosémide (diurétique de l'anse), une deuxième Vancomycénimie a été lancée montrant un résultat supra-thérapeutique (29,2µg/ml) incitant à une adaptation posologique à une posologie de 1g/12h, pour la troisième dose on n'a pas pu lancer une nouvelle Vancomycénimie donc le suivi thérapeutique a été arrêté.

Le patient a manifesté une fièvre résistante, pour cela un autre médicament a été introduit le Fluconazole (antifongique) à une posologie de 200mg/12h et une adaptation posologique de Tienam a été effectuée à une posologie de « 1g/8h ».

Le premier résultat sub-thérapeutique peut s'expliquer par l'absence d'une dose de charge et/ou l'administration d'une dose d'entretien mal adaptée (500mg/8h au lieu d'administrer 500mg/6h voir le tableau VIII) ou par l'association du Furosémide (un médicament néphrotoxique) avec la Vancomycine qui augmente l'excrétion rénale de celle dernière, et/ou par la prescription de Furosémide avec des doses mal adaptées de Vancomycine, expliquant ainsi la concentration sérique basse de la Vancomycine (33)

Après augmentation de la posologie jusqu'à 3g/jr (1g/8h) et l'arrêt du Furosémide, la concentration sérique de la Vancomycine a augmenté, le clinicien aurait dû suivre le protocole et augmenter la posologie de 250mg au lieu de doubler la posologie systématiquement (26).

A partir de ces résultats, nous avons constaté que les associations médicamenteuses et l'adaptation posologique influencent l'efficacité de traitement par la Vancomycine, démontrant ainsi un rôle important dans l'interprétation des résultats et dans l'optimisation de l'antibiothérapie et de suivi thérapeutique pharmacologique de Vancomycine.

III.1.6. Limite d'étude

- La rupture répétitive du médicament au niveau de la pharmacie centrale du CHU ainsi que la non disponibilité du réactif de la vancomycine nous a obligé de travailler avec un échantillon faible.
- Manque des données (cliniques, biologique, dossier incomplet ou introuvable ...)
- Manque du bilan rénal le jour de début de traitement et le jour de demande de Vancomycénimie.
- Manque de coopération entre les services concernés.

Conclusion

IV. Conclusion

La Vancomycine est un antibiotique naturel de structure glyco-peptidique « temps dépendant », il fait partie des antibiotiques à usage hospitalier en dernier recours en raison de son large spectre d'action, l'index thérapeutique étroit et son action sur les SARM.

Pour cela un suivie thérapeutique pharmacologique est indispensable pour assurer l'efficacité et la sécurité d'utilisation de ce médicament, et éviter la néphrotoxicité, les échecs thérapeutiques et le développement des résistances bactériennes contre la Vancomycine

Le suivi thérapeutique et pharmacologique de vancomycine a été effectué on basant sur le dosage des concentrations résiduelles après 3 à 5 demi-vies depuis l'introduction de cette antibiotique, cette approche est utilisée car elle est pratique et rapide facilitant ainsi la prise en charge des patients

Les résultats de Vancomycénimie ont été interprétés par rapport aux valeurs cibles décrit dans la littérature, les doses et les fréquences d'administration prescrites, l'âge des patients, la fonction rénale (clairance de créatinine), les médicaments néphrotoxiques associés et la réponse clinique des patients

En conclusion, d'après nos résultats, nous avons constaté qu'au niveau de CHU de Tlemcen :

- Parmi les services inclus dans notre étude, le service de pédiatrie n'envisage pas le suivi thérapeutique pharmacologique bien que la Vancomycine est très utilisée chez la population pédiatrique, et d'autre services n'ont pas un STP appropriés.
- Un pourcentage élevé (42,86%) des prélèvements reçus pour la Vancomycénimie démontrent des valeurs inférieure au 10 µg/ml (<10µg/ml) signalant ainsi un risque accru de développement de résistance bactérienne contre la vancomycine et d'échec thérapeutique.
- Certains cliniciens ne donnaient pas d'importance à l'administration d'une dose de charge alors que d'autres même s'ils administraient la dose de charge, ils ne respectent pas les normes recommandées dans les guides thérapeutiques. Il en est de même pour les doses d'entretien, la plupart des cliniciens ne respectaient pas le protocole d'adaptation de la posologie, ni les résultats délivrés par le service de Toxicologie. Ce qui nous a permis de conclure que l'administration des doses de charges appropriées, ainsi que la bonne adaptation de la dose d'entretien jouent un rôle important dans l'optimisation de l'antibiothérapie et du STP de vancomycine dès le début.
- Les médicaments néphrotoxiques associés influencent l'efficacité de Vancomycine (88% de nos patients avaient des médicaments néphrotoxiques associés).
- Les posologies administrés en pédiatrie ne sont pas suffisantes pour atteindre l'index thérapeutique cible.
- La collaboration entre les cliniciens et les toxicologues est malheureusement presque inexistante. Les cliniciens ne respectent pas le protocole recommandé pour l'adaptation de la posologie ni les résultats délivrés par les toxicologues. Cette collaboration doit être valorisée et améliorée pour le bien des patients.

V. Recommandations

Dans le cadre d'amélioration de l'antibiothérapie et de STP de vancomycine, nous formulons les recommandations suivantes :

- **Aux cliniciens** : d'envisager la prescription des doses de charge recommandées par le guide pharmacologique en particulier aux patients en état critique et d'améliorer l'adaptation des doses d'entretien, de donner l'importance au STP de la vancomycine et à la Concentration minimale inhibitrice (CMI), et d'envisager une informatisation des données cliniques et biologiques des patients pour améliorer la traçabilité.
- **Au ministère de la santé** : D'améliorer l'infrastructure des hôpitaux et de renforcer les laboratoires de Toxicologies et de pharmacologies afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Bibliographie

Bibliographie

1. *Antibiotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 9 juin 2022]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antibiotiques-les-points-essentiels>
2. Van Der Heggen T, Buyle FM, Claus B, Somers A, Schelstraete P, De Paepe P, et al. Vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring practices: guidelines versus real-life. *Int J Clin Pharm* [Internet]. oct 2021 [cité 17 janv 2022];43(5):1394-403. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s11096-021-01266-7>
3. CENTRE NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE ET DE MATÉRIOVIGILANCE, PROFESSEUR ABDELKADER HELALI. Bon usage de la vancomycine [Internet]. Disponible sur: <https://www.cnpm.org.dz/index.php/ev%C3%A9nements/297-bon-usage-de-la-vancomycine.html>
4. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 19 mai 2020;77(11):835-64.
5. MEHIAOUI S. Intérêt du suivi thérapeutique et pharmacologique de la Vancomycine en période pédiatrique. [CHU de Tlemcen]: Abou bekr belkaïd faculte de medecine dr. B. Benzerdjeb - tlemcen; 2014.
6. SENNIA A, ZAID H. SUIVI THERAPEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE ET EVALUATION DE LA NEPHROTOXICITE DE LA GENTAMICINE ET DE LA VANCOMYCINE AU NIVEAU DE CHU DE TLEMEN. [CHU de Tlemcen]: Abou bekr belkaïd faculte de medecine dr. B. Benzerdjeb - tlemcen; 2017.
7. L'histoire des antibiotiques [Internet]. VIDAL. [cité 1 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/antibiotiques-c-est-quoi/histoire.html>
8. Toureche K, Oudjih M, Chiboub B. Evaluation de la surveillance du programme d'éradication de la poliomyélite dans la wilaya de Batna 2005-2019. 9 déc 2020;110.
9. Nounsi N. Pénurie en Antibiotiques, Quelles alterbatives? [Rabat]: Université Mohammed V de Rabat Faculté de Médecine et de Pharmacie; 2019.
10. Gouari S. Mécanismes d'action et de résistance aux antibiotiques. [M'sila]: Université Mohamed Boudiaf M'sila; 2020.
11. BOUKAHILI AB, CHACHOUA H. Caractéristiques des actinomycètes et de certains de leurs métabolites bioactifs (antibiotiques et enzymes). UNIVERSITE LARBI BEN M'HIDI- OUM EL-BOUAGHI FACULTE DES SCIENCES EXACTES ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE; 2019.

Bibliographie

12. Dr.Mohammedi. Classification et mode d'action des antibiotique [Internet]. Disponible sur:
https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/classification_et_mode_d_action_des_antibiotiques.pdf
13. 2018-01-11 -Tableau des antibiotiques.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2021]. Disponible sur:
<https://www.antibio-responsable.fr/antibiotiques/-/media/2018-01-11%20-Tableau%20des%20antibiotiques.pdf>
14. Belahreche K. Le suivi thérapeutique de la vancomycine en milieu hospitalier. [lourraine]: Université de Lorraine Faculté de pharmacie; 2014.
15. Vancomycine Banque d'image et photos - Alamy [Internet]. [cité 25 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.alamyimages.fr/photos-images/vancomycine.html>
16. Lacarelle B, Baltasat A, Bouquet S, Venisse N. Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. EMC - Biologie Médicale [Internet]. janv 2006 [cité 9 janv 2022];1(1):1-4. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211969806763002>
17. comité d'antibiogouvernance du CISSS de Chaudière-Appalaches, Alexandra Covrig, pharmacienne Hôtel-Dieu de Lévis. Guide de prescription et de suivi de la vancomycine chez la clientèle adulte. :18.
18. Bruniera et al. - The use of vancomycin with its therapeutic and adv.pdf.
19. Filippone E, Kraft W, Farber J. The Nephrotoxicity of Vancomycin. Clin Pharmacol Ther [Internet]. sept 2017 [cité 25 juin 2022];102(3):459-69. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579760/>
20. *** Comparaison de différentes formules d'estimation de la fonction rénale pour la prédiction des concentrations de vancomy [Internet]. [cité 25 juin 2022]. Disponible sur:
http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:yrPEUQjRDtEJ:bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/nxfile/default/1cf73c6b-acdb-419b-b9e7-24c9ad4e7485/file:content/THph_2013_GLATARD_Ana%25C3%25AFs.pdf+%&cd=1&hl=ar&ct=clnk&gl=dz
21. Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. 2nd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. 826 p.
22. Vancomycine_Injectable_USP_PM_03avr2019.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: https://www.baxter.ca/sites/g/files/ebysai1431/files/2019-04/Vancomycine_Injectable_USP_PM_03avr2019.pdf
23. Ghedira D, Bahri M, Hssairi A, Ayadi F, Kallel M. Évaluation des pratiques professionnelles du suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine dans un centre hospitalier tunisien. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien [Internet]. 1 mars 2017;52(1):71-82. Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104216301448>
24. Kuhn A. Bacterial Cell Walls and Membranes. Springer; 2019. 493 p.

Bibliographie

25. Bruno, L, Ariane B, Serge B, Nicolas V. suivi thérapeutique de vancomycine. In: suivi thérapeutique pharmacologique. Elsevier; 2004. p. 76-83.
26. POSOLOGIE ET SURVEILLANCE DE LA VANCOMYCINE, Comité provincial de gérance des antimicrobiens, des régies de la santé du Nouveau-Brunswick. POSOLOGIE ET SURVEILLANCE DE LA VANCOMYCINE.
27. FRAPSAUCE A, Dr BALDEYROU M, EL HAJOUI J. PRESCRIPTION DE VANCOMYCINE INJECTABLE AU CHU. 2018.
28. Antibiotics Manual: A Guide to commonly used antimicrobials | David L. Schlossberg, Rafik Samuel | download [Internet]. [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://book4you.org/book/3631442/314fa6>
29. Vancomycin Monograph for Professionals [Internet]. Drugs.com. [cité 21 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/monograph/vancomycin.html>
30. Journal of Research in Pharmacy Practice - A new approach to Vancomycin utilization evaluation: A cross-sectional study in intensive care unit : Download PDF [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.jrpp.net/downloadpdf.asp?issn=2319-9644;year=2016;volume=5;issue=4;spage=279;epage=284;aulast=Mahmoodian?type=2>
31. Vancomycine - Maladies infectieuses [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 20 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/maladies-infectieuses/bact%C3%A9ries-et-m%C3%A9dicaments-antibact%C3%A9riens/vancomycine>
32. Driemeyer C, Poloni JAT, Ulysséa LMT, Pasqualotto AC. Vancomycin-induced hypokalemia: A proof-of-concept case report. Clinica Chimica Acta [Internet]. 1 nov 2020;510:232-4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898120303521>
33. Vancomycin. In: Meyler's Side Effects of Drugs [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 8 janv 2022]. p. 341-59. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444537171016218>
34. Badrane N, Zalagh F, Daoud NA, Bencheikh RS, Bouazzi OE. Concepts, intérêt et modalités pratiques. :5. [Internet]. Avril2018. Disponible sur: <https://www.researchgate.net/publication/343307075>
35. Loichot C, Grima M. « Pharmacocinétique – Données complémentaires ». Faculté de Médecine de Strasbourg; 2004.
36. Denooz R. Intérêt clinique et économique du suivi thérapeutique pharmacologique pour des médicaments habituellement non contrôlés [Internet]. Université de Liège, Liège, Belgique; 2010 [cité 16 janv 2022]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/94426>
37. Levine DP. Vancomycin: a history. Clin Infect Dis. 1 janv 2006;42 Suppl 1:S5-12.

Bibliographie

38. McLawhon RW. Chapter 10 - Guidelines for the Monitoring of Vancomycin, Aminoglycosides and Certain Antibiotics. In: Dasgupta A, éditeur. Therapeutic Drug Monitoring [Internet]. Boston: Academic Press; 2012 [cité 16 janv 2022]. p. 197-218. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123854674000105>
39. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, Seki M, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 1 janv 2013;19(3):365-80. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1341321X13701193>
40. Pham JT. Challenges of Vancomycin Dosing and Therapeutic Monitoring in Neonates. *J Pediatr Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 [cité 28 déc 2021];25(6):476-84. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7439954/>
41. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 1 mars 2014;43(3):223-30. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092485791300407X>
42. Lefeuvre S, et al. Eléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine [Internet]. *Theapies*; 2019. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.therap.2019.09.003>
43. J H, E M, F J, H J, W Y, E C. [Pharmacokinetics of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis and its influencing factors: analysis of 7 years data]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* [Internet]. juin 2017 [cité 17 janv 2022];29(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28625235/>
44. VANCOMYCINE/Biomnis_PRECIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSE MEDICALES SPECIALISEES [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/PDF.pdf>
45. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Vancomycine.
46. Potel G, Caillon J, Jacqueline C, Navas D, Kergueris M, Batard E. Dosage des antibiotiques en réanimation : quand et comment demander et interpréter les tests ? *Réanimation*. juin 2006;15(3):187-92.
47. BMH learning. Fluorescence Polarisation Immunoassay | FPIA | [Internet]. 2021 [cité 28 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=tGYXR2XvxUk>
48. Urios P. Immunopolarisation de fluorescence : immunodosage en phase homogène de stéroïdes, de polypeptides et de macromolécules. *undefined* [Internet]. 1989 [cité 29 mars 2022]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/Principles-of-Fluorescence-Immunoassay-Ozinskas/5269104822f670357b00ab6c3529ddd3695d69b0>

Bibliographie

49. Enzyme Multiplied Immunoassay Technique - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/veterinary-science-and-veterinary-medicine/enzyme-multiplied-immunoassay-technique>
50. Techniques_immunologiques.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2022]. Disponible sur: https://fac.umc.edu.dz/vet/Cours_Ligne/cours_21_22/Biochimie_med_A4/Techniques_immunologiques.pdf
51. Siemens Healthcare Diagnostic. Emit ®2000 Vancomycin Assay.
52. Drug Interaction Report - Drugs.com [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=2289-0,2127-0,672-0,1168-0,1146-0,549-0
53. Denetclaw TH, Dowling TC, Steinke D. Performance of a divided-load intravenous vancomycin dosing strategy for critically ill patients. *Ann Pharmacother.* déc 2013;47(12):1611-7.
54. Álvarez O, Plaza-Plaza JC, Ramirez M, Peralta A, Amador CA, Amador R. Pharmacokinetic Assessment of Vancomycin Loading Dose in Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 25 juill 2017 [cité 16 juin 2022];61(8):e00280-17. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5527600/>
55. Truong J, Levkovich BJ, Padiglione AA. Simple approach to improving vancomycin dosing in intensive care: a standardised loading dose results in earlier therapeutic levels. *Intern Med J.* janv 2012;42(1):23-9.
56. Roberts JA, Aziz MHA, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Challenges and Potential Solutions – Individualised Antibiotic Dosing at the Bedside for Critically Ill Patients: a structured review. *Lancet Infect Dis* [Internet]. juin 2014 [cité 16 juin 2022];14(6):498-509. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181663/>
57. Salem M, Khalil A, Mohamed A, Elmasoudi A. Evaluation of vancomycin initial trough levels in children: A 1-year retrospective study. *SAGE Open Med.* 2020;8:2050312120951058.

ANNEXES

ANNEXES

ANNEXE 01 : Fiche de Renseignement pour le suivi thérapeutique de Vancomycine

Etablissement de soin:

- Médecin traitant :.....

- Service demandeur :.....

Identifiant du patient:

Motif de la prescription :

| | | |
|---|--|--------------------|
| Nom : | Prénom : | Sexe : |
| Date de naissance : / / | Poids : kg | Taille : cm |
| -Hémodialyse: <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non | -Grossesse <input type="radio"/> Oui <input type="radio"/> Non | |

-Traité pour:.....

-ATCD allergique :.....

-Pathologies associées :.....

Raison de la demande d'analyse:

Manque d'efficacité

Risque de toxicité

suspicion d'interaction Mdt

contrôle

EI :

| | |
|---------------------|--|
| Rénal | |
| Cardiaque | |
| Dermatologique | |
| Neurologique | Otique: Ophtalmique: SNC: |
| Digestive | |
| Autre | Neuromusculaire et squelettique: Locale: Respiratoire : Hématologique: Génito-urinaire: Immunologique : |
| Réaction allergique | |

ANNEXES

Examen clinique et microbiologique :

Infection bactérienne documentée cliniquement :

- Fièvre d'origine inconnue Choc septique
- Autres (à préciser):.....

Infection bactérienne documentée microbiologiquement :

- Pathogènes..... - CMI (mg/L):.....
- Antibiogramme :.....

Bilan biologique : /..... /..... /..... /..... /..... /..

| | | | | | | | |
|--------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| Hémogramme= NFS | Erythrocytes : Leucocytes : Eosinophile: Plaquettes : Hémoglobine (Hb %): | | | | | | |
| Bilan biochimique | Urée sanguin : Créatinimie : Clairance de la créatinine : Glycémie: TGO/TGP: | | | | | | |
| Ionogramme | Kaliémie: | | | | | | |
| Audiogramme | | | | | | | |

-Antibiotique :

- Voie d'administration :
- Début de traitement : Le...../.../.....
- Dernière modification de la posologie : Le
/.../.....
- Dernière prise du traitement : Le /.../.....
- Heure:.....

| | |
|---------------------------|--|
| Posologie : | |
| Dose de charge | |
| Dose d'entretien unitaire | |
| | |
| | |

ANNEXES

Prélèvement et résultat analytique :

-Date du prélèvement : Le.../...../.....

- Heure :.....

- Taux : - Cmin=.....

- Cmax =.....

Traitement associé

| Médicaments | Voie d'administration | Dose et rythme d'administration | Prescrit pour |
|-------------|-----------------------|---------------------------------|---------------|
| | | | |

Réponse de l'infection au traitement

Réponse complète

Réponse partielle

stable

Détérioration

Date : / /

Signature du médecin traitant:

Titre : Suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine chez les différentes populations au niveau du CHU et EHS mère-enfant de Tlemcen.

Résumé :

Introduction : La Vancomycine a un index thérapeutique étroit, cela justifie un dosage des concentrations plasmatiques minimales (taux résiduels TRs) en pratique courante, tant pour évaluer l'efficacité que pour estimer la toxicité (néphrotoxicité) et adapter les posologies.

Objectif : L'optimisation de la prise en charge des patients, en surveillant les taux sériques de Vancomycine et d'imposer une adaptation posologique pour maintenir les TRs dans l'intervalle thérapeutique cible.

Matériels et méthodes : Dans le cadre d'une étude analytique descriptive et prospective menée en 8 mois du Octobre 2021 jusqu'à juin 2022 chez différentes populations, la mesure des TRs et la collecte des données cliniques biologiques et pharmacologiques des patients, et leurs comparaison aux normes prescrites dans la revue bibliographique, nous a permis un suivi des 34 patients sous une administration IV discontinuée de la Vancomycine, hospitalisés au niveau du CHU et EHS mère-enfant de Tlemcen.

Résultats : Parmi 34 patients administrant la Vancomycine et pour un intervalle thérapeutique cible du TR de 15 à 20 µg/ml, après la première Vancomycénimie, 28 (82,4%) patients avaient des concentrations plasmatiques aux dessous des normes et 6 (17,6%) patients avaient des TRs dans les normes. Pour l'ensemble des 49 prélèvements effectués, nous avons eu 21 (42,86%) prélèvements aux dessous de 10 µg/ml et 5 prélèvements (10,20%) aux dessus de 20 µg/ml (des résultats supra-thérapeutiques), ceci explique l'inefficacité et augmente chez eux le risque de résistance bactérienne.

Conclusion : Les résultats de notre étude et la revue de la littérature valorisent l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique et de l'adaptation posologique appropriée de la Vancomycine dans l'optimisation de l'antibiothérapie des patients, surtout les patients en état critique.

Mots clés : Vancomycine, Suivi thérapeutique, Taux résiduel, Néphrotoxicité, Adaptation posologique.

Title: Therapeutic monitoring of Vancomycin in different populations at The University Hospital Center and Mothers and Children Specialized Medical Center of Tlemcen.

Abstract

Background Vancomycin has a narrow therapeutic index, which justifies measurements of Vancomycin through concentrations in steady-state conditions in common practice, to assess efficacy and to estimate toxicity (nephrotoxicity) for proper dose adjustment. **Objective** to optimize patients management, by monitoring serum levels of Vancomycin, and to impose a dosage adaptation to maintain Vancomycin through concentrations within the target therapeutic range. **Methods** As part of a descriptive and prospective analytical study of 34 patients from different populations, ranging from infants to adults conducted at the University Hospital Center and Mothers and Children Specialized Medical Center of Tlemcen from October 2021 to June 2022. Patient characteristics, dosing and TDM data comparison to the evidence-based therapeutic guidelines, allowed us to assess and improve patients managements and TDM practice. **Results** For Vancomycin through concentration target ranging from 15 to 20 µg/ml, only 6 out of 34 (17,6 %) patients achieved the target therapeutic range for initial dosing. For all 49 samples taken, 21 out of 49 (42,86 %) samples Vancomycin through concentrations were below 10 µg/ml and 5 (10,20%) samples were above 20 µg/ml, this explain the risk of inefficiency and the risk of bacterial resistance development. **Conclusion** The results of our study and the bibliographical review emphasize the importance of a proper therapeutic drug monitoring and dose adjustment, to maximize efficiency especially critically ill patients.

Keywords: Vancomycin, Therapeutic drug monitoring, Through concentration, Nephrotoxicity, Dose adjustment.

العنوان: المتابعة العلاجية الدوائية للفانكوميسين عند مجموعات مختلفة بالمركز الإستشفائي الجامعي ومستشفى الأم والطفل في تلمسان.

الملخص:

المقدمة: يتميز الفانكوميسين بمدى علاجي ضيق مما يدعو لمتابعة الحد الأدنى من تركيزاته على مستوى المصل في الممارسة الشائعة لتقييم الفعالية وتقدير الآثار الجانبية، خاصة على مستوى الكلى بدافع تكييف جرعات المضاد الحيوي.

الأهداف: تقييم تأثير الفانكوميسين على المرضى عن طريق رصد التركيز المتبقي للفانكوميسين على مستوى المصل (التركيزات المصلية المتبقية)، وتكييف الجرعات بدافع تحسين إستجابة المرضى للعلاج.

المواد والطرق: في إطار دراسة تقديمية وصفية تحليلية أجريت على مدى ثمانية أشهر من أكتوبر 2021 إلى غاية جوان 2022 لـ 34 مريض من مجموعات عمرية مختلفة بالمركز الإستشفائي الجامعي ومستشفى الأم والطفل في تلمسان، تم حصد المعلومات الطبية والبيولوجية والعلاجية، والتركيزات المصلية المتبقية الخاصة بالمرضى ومقارنتها مع المعايير المنصوص عليها في آخر إصدارات البروتوكولات العلاجية الدوائية، بغرض متابعة مدى إستجابة المرضى للعلاج وتكييف الجرعات المناسبة.

النتائج: بالمقارنة مع المدى العلاجي المنصوص عليه (15-20 ميكروغرام/مل)، تم رصد 28 (82,4%) مريض بتركيزات مصلية متبقية أقل من المستوى المطلوب و 5 (17,6%) مريض بتركيزات ضمن المدى المطلوب، وهذا بعد إجراء أول تحليل للتركيزات المصلية المتبقية للفانكوميسين. أما بالنسبة للمجموع التحاليل (49 تحليل) تم رصد 21 (42,86%) تحليل بمستويات أقل من 10 ميكروغرام/مل و 5 (10,20%) تحليلات بمستويات تتجاوز الحد الأقصى المنصوص عليه (<20 ميكروغرام/مل). وهذا يفسر الفشل العلاجي وينذر بزيادة خطر المقاومة البكتيرية.

الإستنتاج: إن نتائج دراستنا ومراجعة الدراسات السابقة تؤكد أهمية المتابعة العلاجية الدوائية والتكييف الصحيح للجرعات لتحسين إستجابة المرضى للعلاج وتقليل الآثار الجانبية الخطيرة خاصة بالنسبة للحالات الحرجة.

الكلمات المفتاحية: المتابعة العلاجية الدوائية، الفانكوميسين، التركيزات المصلية المتبقية، تكييف الجرعات.