

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Constantine 3 SALAH BOUBNIDER



Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études
Pour l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème de mémoire :

SUIVIE THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES
ANTIBIOTIQUES A USAGE HOSPITALIER :
La gentamicine et La vancomycine

Présenté par :

BOUSSAID Nardjes
BOUTADJINE Khadidja
CHALABI Wijdane
CHIHA Rania Yasmine

Encadré par :

Pr. AYADI Amira
Dr. GHARBI Moufida

Membres du jury :

Présidente : Dr. KERADA Amina ; Maitre assistante en pharmacologie.
Examinatrice : Dr. BERERHI Zineb ; Maitre assistante en pharmacologie.

Année universitaire : 2022/2023

TABLE DE MATIERES

LISTE DES FIGURES	XVI
LISTE DES TABLEAUX.....	XIX
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XX
INTRODUCTION	1
Chapitre I	4
I. Les infections en milieu hospitaliers	5
I.1. Définition des maladies infectieuse	5
I.2. Classification des maladies infectieuse.....	5
I.2.1. Selon le type de germe.....	5
I.2.2. Selon le site.....	6
I.3. LES INFECTIONS NOSOCOMIALE	9
I.3.1. Définition.....	9
I.3.2. Facteurs de risque	9
I.3.3. Prévention.....	9
I.3.4. Prévalence.....	10
I.4. TRIATEMENT ANTIBIOTIQUE DES INFECTIONS.....	10
I.4.1. Histoire des antibiotiques.....	10
I.4.2. Définitions des antibiotiques	12
I.4.3. Classification des antibiotiques	13
I.4.4. Usage des antibiotiques en milieu hospitalier.....	15
Chapitre II.....	17
II. Pharmacologie de vancomycine et gentamicine.....	18
II.1. Pharmacologie de la vancomycine	18
II.1.1. Généralités.....	18
II.1.2. Pharmacocinétique de la vancomycine	20
II.1.3. Pharmacodynamie de la vancomycine	23
II.2. Pharmacologie de la gentamicine	32
II.2.1. Généralité	32
II.2.2. Pharmacocinétique de la gentamicine	33

II.2.3. Pharmacodynamie de la gentamicine	34
II.2.3.4.1 Indication.....	36
II.2.3.4.2 Administration.....	36
II.2.3.4.3 Marge thérapeutique	37
II.2.3.4.4 Schéma posologique et durée de traitement	37
II.2.3.6.1 Néphrotoxicité	39
II.2.3.6.2 Ototoxicité.....	40
II.2.3.6.3 Blocage neuromusculaire	41
II.2.3.8.1 Grossesse.....	42
II.2.3.8.2 Allaitement	42
II.3. La variabilité inter individuelle	43
Chapitre III.....	44
III. Suivi Thérapeutique Pharmacologique de vancomycine et gentamicine.....	45
III.1. Généralités.....	45
III.1.1. Définition	45
III.1.2. Impact d'une unité de suivi thérapeutique	45
III.1.3. Médicaments concernés par le STP	45
III.1.4. Paramètres pharmacocinétiques importants en antibiothérapie	46
III.2. Suivi thérapeutique pharmacologique	48
III.2.1. Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine	48
III.2.2. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine.....	51
III.3. Technique de dosage sanguin des antibiotiques.....	52
III.3.1. Dosages microbiologiques	52
III.3.2. Dosages immunologiques	53
III.3.3. Dosages chromatographiques.....	53
III.3.4. Dosage basé sur les Biosenseurs	54
PARTIE PRATIQUE.....	57
I. Objectifs	57
I.1. Objectif primaire	57
I.2. Objectifs secondaires	57
II. Méthodes et Matériels	57

II.1. Méthodes.....	57
II.1.1. Type d'étude.....	57
II.1.2. Période d'étude.....	57
II.1.3. Lieu d'étude.....	57
II.1.4. Population de l'étude.....	58
II.1.5. Paramètres de jugements.....	58
II.1.6. Recueil des données.....	60
II.1.7. Considérations éthiques.....	61
II.2. Matériel.....	61
II.2.1. Consommables.....	61
II.2.2. Appareils.....	62
II.2.3. Procédure du suivi thérapeutique.....	64
II.2.4. L'analyse statistique des données.....	68
III. RESULTATS.....	69
III.1. Caractéristiques de la population d'études.....	69
III.2. Suivi des patient sous vancomycine.....	72
III.3. Suivi des patient sous gentamicine.....	88
IV. Discussion des résultats.....	111
IV.1. Les Limites de Notre Étude.....	111
IV.2. La description des caractéristiques générales de la population d'études.....	112
IV.3. Discussion des données relatives à la population traitée par la Vancomycine.....	113
IV.3.1. Données épidémiologiques des patients sous vancomycine.....	113
IV.3.2. Données bactériologiques des patients sous vancomycine.....	114
IV.3.3. Données biologiques des patients sous vancomycine.....	114
IV.3.4. Les données sur l'antibiothérapie par la vancomycine.....	115
IV.3.5. Le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine.....	115
IV.4. Discussion des données relatives à la population traitée par la Gentamicine.....	116
IV.4.1. Données épidémiologiques des patients sous gentamicine.....	116
IV.4.2. Données bactériologiques des patients sous gentamicine.....	118
IV.4.3. Les données biologiques des patients sous gentamicine.....	119
IV.4.4. Les données sur l'antibiothérapie par la gentamicine.....	119

IV.4.5. Le suivie thérapeutique pharmacologique de la gentamicine	120
IV.4.6. Études de corrélations	121
Conclusion	124
Référence	125
Annexes	133
Résumé.....	134

Résumé :

La vancomycine et la gentamicine sont des antibiotiques qui occupent une place cruciale dans le milieu hospitalier pour le traitement de diverses infections. Cependant, leur usage en pratique courante représente un défi en raison de leur index thérapeutique étroit et de l'existence d'une variabilité interindividuelle. Pour résoudre cette problématique, nous avons mené une étude dans le but principal d'évaluer l'efficacité de ces antibiotiques et de garantir leur profil de sécurité grâce au suivi thérapeutique pharmacologique (STP).

Pour atteindre cet objectif, une étude observationnelle descriptive transversale a été menée dans trois hôpitaux universitaires (CHU BEN BADIS CONSTANTINE, IBN SINA et IBN ROCHD ANNABA), avec un échantillon aléatoire de 22 patients traités par l'un des antibiotiques mentionnés. Un accent particulier a été mis sur la surveillance étroite des concentrations sériques de ces médicaments en utilisant une technique de dosage immuno-enzymatique EMIT avec SIEMENS VIVA-E. L'analyse et l'évaluation des paramètres C_0 (concentration initiale), C_{max} (concentration maximale), C_{ss} (concentration à l'état stable) et Cl (clairance de la créatinine).

Les résultats de l'étude apportent des éclairages précieux sur le suivi thérapeutique de la gentamicine et de la vancomycine. Pour la vancomycine, les résultats obtenus ont montré que près de la moitié des patients avaient des concentrations résiduelles supérieures à 20 $\mu\text{g/ml}$, indiquant un risque potentiel de surdosage chez ces individus. De plus, bien que les valeurs de C_{max} se situent dans la plage thérapeutique, les valeurs de C_{ss} observées en dessous de 20 mg/ml suggèrent un sous-dosage et la possibilité d'un traitement inefficace.

En ce qui concerne la gentamicine, la majorité des patients présentaient des concentrations résiduelles en dessous du seuil recommandé de 0,5 $\mu\text{g/ml}$, indiquant un dosage approprié. De plus, l'analyse de la concentration maximale (C_{max}) a révélé que tous les sujets avaient des concentrations inférieures ou égales à 15 $\mu\text{g/ml}$, suggérant que tous les patients étaient sous-dosés. Ces constatations soulignent l'importance d'une surveillance méticuleuse et d'une optimisation des doses pour garantir une utilisation efficace et sûre de la gentamicine en milieu hospitalier. Elles mettent en lumière l'importance de schémas posologiques individualisés et d'approches de traitement personnalisées, surtout compte tenu de la présence d'une variabilité interindividuelle significative.

Mots clés : Vancomycine, Gentamicine, C_0 , C_{max} , C_{ss} , la variabilité interindividuelle.