

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université de Constantine 3



Faculté de Médecine



Département de Pharmacie

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat En Sciences Médicales En

Pharmacologie

**Impact PK/PD et CMI de la Vancomycine et la
Gentamicine dans la modélisation thérapeutique.**

Devant le Jury Composé de :

Directeur	TOUMI Houari	Professeur	Université d'Oran
Président	MANSOURI Kamel	Professeur	Université d'Alger
Examineur	DJAFER Rachid	Professeur	Université de Annaba
Examineur	CHADER Henni	Professeur	Université d'Alger
Examineur	BOUDIA Fatima	Professeur	Université d'Oran

Par : GHARBI MOUFIDA

Soutenue publiquement le 20/07/2023

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université de Constantine 3



Faculté de Médecine



Département de Pharmacie

THESE

**Présentée en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat En Sciences Médicales En
Pharmacologie**

Impact PK/PD et CMI de la Vancomycine et la Gentamicine dans la modélisation thérapeutique.

Devant le Jury Composé de :

Directeur	TOUMI Houari	Professeur	Université d'Oran
Président	MANSOURI Kamel	Professeur	Université d'Alger
Examineur	DJAFER Rachid	Professeur	Université de Annaba
Examineur	CHADER Henni	Professeur	Université d'Alger
Examineur	BOUDIA Fatima	Professeur	Université d'Oran

Par : GHARBI MOUFIDA

MOUFIDA GHARBI
Impact PK/PD et CMI de la Vancomycine et la Gentamicine dans la modélisation thérapeutique.
Thèse en vue de l'Obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales en Pharmacologie

RESUME

Introduction : Afin d'optimiser le traitement de l'infection en milieu hospitalier, la thérapie antimicrobienne doit être à la fois efficace et non toxique, Dans ce contexte, le Suivi Thérapeutique Médicamenteux (STP) représente une alternative incontournable pour la rationalisation de la prescription des antibiotiques, notamment de la vancomycine et la gentamicine. L'objectif de notre étude est l'évaluation en pratique courante l'utilisation de la vancomycine et la gentamicine et de mettre en œuvre des pratiques du STP avec l'intégration de la CMI qui permettrait d'individualiser la dose de l'antibiothérapie en fonction de la sensibilité du germe isolé

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, prospective multicentrique, réalisée sur un échantillon de 60 patients hospitalisée au niveau de différents services de trois centres hospitalo-universitaires de l'Est Algérien. Les patients adultes inclus dans notre étude ont reçu de la gentamicine ou de la vancomycine. Ils ont subi un STP basé sur la détermination des C_0 et C_{max} pour la gentamicine, et sur les C_0 ou C_{ss} pour la vancomycine selon le mode de son administration, en tenant compte de la détermination de la CMI et le calcul de ratio C_{max}/CMI pour la gentamicine et l' AUC_{24}/CMI pour la vancomycine. Des interventions pharmaceutiques ont été proposées aux cliniciens pour améliorer la prise en charge des patients. Nos résultats ont été analysés par IBM SPSS 25.

Résultats et Discussion : 35 patients ont été traités par la gentamicine., avec un âge moyen de $51,66 \pm 16,72$ ans, avec un sexe ratio de 0.667. Les C_0 était supérieure à $0.5 \mu g/ml$ dans 17 % des cas. Tous les patients présentaient des C_{max} inférieures à la fourchette thérapeutique, et seuls deux patients ont atteint l'objectif C_{max}/CMI de 8 à 10. Dans 41 % des cas, les médecins ont pris en compte nos recommandations, ce qui a entraîné un changement de la voie d'administration IM à la voie IV et ajustements posologiques pour cinq patients, avec un taux d'atteinte de la cible C_{max}/CMI de 44,4 %.

25 patients ont été traités par la vancomycine principalement pour un sepsis et une endocardite infectieuse. Leur âge moyen était de $51,40 \pm 23,13$ ans, avec un sexe ratio de 1.27. Les CMI de Staphylocoque aureus variaient entre 1 et $2 mg/l$. Seuls deux patients ont atteint des niveaux de C_0 entre 15 et $20 \mu g/ml$, tandis que plus de 56 % avaient des valeurs de C_0 inférieures à $15 \mu g/ml$, indiquant une efficacité réduite principalement due à des doses sous-thérapeutiques. Seuls deux patients ont atteint l'objectif AUC/CMI de 400 à 600. Des recommandations de suivi thérapeutique et d'adaptation posologique ont été proposées aux cliniciens, et elles ont été prises en compte dans 81% des cas, avec un taux d'atteinte de l'objectif AUC/CMI de 98,2%.

Conclusion : L'utilisation des doses initiales individualisée de la vancomycine et la gentamicine accompagnée d'un suivi thérapeutique pharmacologique augmente les chances du succès thérapeutique et limite l'émergence des résistances bactériennes.

Mots clés : Vancomycine, Gentamicine, C_0 , C_{max} , AUC, CMI, C_{max}/MI , AUC/CMI , STP.

ABSTRACT

Introduction: In order to optimize the treatment of infections in the hospital setting, antimicrobial therapy must be both effective and non-toxic. In this context, Therapeutic Drug Monitoring (TDM) represents an essential alternative for the rationalization of antibiotic prescription, particularly for vancomycin and gentamicin. The objective of our study is to evaluate the use of vancomycin and gentamicin in routine practice and implement TDM practices with the integration of Minimum Inhibitory Concentration (MIC), which would allow for individualized dosing of antibiotic therapy based on the sensitivity of the isolated pathogen.

Materials and Methods: This is a descriptive, prospective multicenter study conducted on a sample of 60 hospitalized patients in different departments of three university hospitals in Eastern Algeria. Adult patients included in our study received either gentamicin or vancomycin. They underwent TDM based on the determination of C₀ and C_{max} for gentamicin, and C₀ or C_{ss} for vancomycin depending on its mode of administration, taking into account MIC determination and the calculation of C_{max}/MIC ratio for gentamicin and AUC₂₄/MIC ratio for vancomycin. Pharmaceutical interventions were proposed to clinicians to improve patient management. Our results were analyzed using IBM SPSS 25.

Results and Discussion: 35 patients were treated with gentamicin, with a mean age of 51.66 ± 16.72 years and a sex ratio of 0.667. C₀ was above 0.5 µg/ml in 17% of cases. All patients had C_{max} values below the therapeutic range, and only two patients achieved the target C_{max}/MIC ratio of 8 to 10. In 41% of cases, physicians considered our recommendations, resulting in a change in route of administration from intramuscular (IM) to intravenous (IV) and dosage adjustments for five patients, with an achievement rate of the C_{max}/MIC target of 44.4%.

25 patients were treated with vancomycin mainly for sepsis and infective endocarditis. Their mean age was 51.40 ± 23.13 years, with a sex ratio of 1.27. *Staphylococcus aureus* MICs varied between 1 and 2 mg/l. Only two patients achieved C₀ levels between 15 and 20 µg/ml, while over 56% had C₀ values below 15 µg/ml, indicating reduced efficacy mainly due to subtherapeutic doses. Only two patients achieved the target AUC/MIC ratio of 400 to 600. Therapeutic monitoring and dosage adjustment recommendations were proposed to clinicians, and they were considered in 81% of cases, with an achievement rate of the AUC/MIC target of 98.2%.

Conclusion: The use of individualized initial doses of vancomycin and gentamicin accompanied by pharmacological TDM increases the chances of therapeutic success and limits the emergence of bacterial resistance.

Keywords: Vancomycin, Gentamicin, C₀, C_{max}, AUC, MIC, C_{max}/MIC, AUC/MIC, TDM.

Remerciements

À Monsieur Pr. TOUMI Houari. Directeur de thèse

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine d'Oran, chef de service de pharmacologie EHU Oran

Je vous adresse Professeur mes plus vifs remerciements, pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer cette thèse.

Travailler avec vous depuis 2011 a été un véritable honneur pour moi. Votre soutien constant, vos conseils avisés, votre leadership bienveillant et vos orientations m'ont accompagnés tout au long de ces années de travail où vous n'avez cessé de prodiguer avec générosité et patience.

Je vous suis extrêmement reconnaissante pour le temps que vous avez consacré et les efforts considérables que vous avez déployés pour diriger et mener à bien ce travail.

Votre haute compétence, votre clairvoyance et toutes vos qualités humaines m'ont beaucoup appris. Elles resteront gravées à jamais dans ma mémoire, et seront un héritage précieux dans ma vie professionnelle.

Recevez, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude et de mon éternelle reconnaissance.

À Monsieur Pr. MANSOURI Kamel, Président de jury

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie d'Alger.

Je vous remercie professeur infiniment de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Votre dévouement inébranlable envers la spécialité de la pharmacologie et votre exemplarité en tant qu'enseignant chercheur rehaussent l'importance et la qualité de ma thèse.

Votre expérience et votre expertise en tant que Professeur de Pharmacologie sont des atouts précieux qui enrichissent la légitimité de mon travail.

Je suis honorée de pouvoir bénéficier de vos conseils et de vos remarques constructives pour améliorer davantage ma recherche.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude, pour l'influence majeure que vous avez eue sur ma formation, et votre rôle déterminant dans mon parcours universitaire.

Votre enseignement passionné et votre mentorat ont été des sources d'inspiration tout au long de mon cheminement académique.

Je vous prie d'agréer, Professeur, l'expression de ma haute considération et de ma profonde gratitude.

À Monsieur Pr. DJAFER Rachid, Membre du Jury

Professeur de Toxicologie à la Faculté de Médecine d'Annaba.

Je vous remercie professeur de me faire l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse.

Je suis profondément reconnaissante pour votre accueil chaleureux au sein de votre laboratoire de toxicologie. Chaque fois que j'ai sollicité votre aide, vous avez fait preuve d'une écoute attentive et vous avez toujours été prêt à me soutenir. Votre disponibilité et votre générosité ont grandement contribué à la réussite de cette recherche.

J'apprécie sincèrement vos conseils, vos remarques constructifs et vos suggestions perspicaces tout au long de ce parcours. Je considère votre rôle comme un véritable guide dans ma recherche scientifique et dans l'approfondissement de mes connaissances en méthodologie. Veuillez accepter, Professeur, mon plus grand respect et ma gratitude sincère envers vous.

À Monsieur Pr. CHADER Henni, Membre du Jury

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie d'Alger

Je tiens à exprimer ma gratitude, Professeur, pour m'avoir formé et m'avoir inculqué l'amour de cette merveilleuse spécialité à tel point que vous m'avez honorée en évaluant ma thèse.

Votre manière d'enseigner, de partager vos connaissances et d'encourager la recherche a suscité en moi un désir ardent d'explorer les frontières de cette discipline. Votre expertise en pharmacologie est remarquable et votre passion pour le domaine est contagieuse. Grâce à vous, j'ai acquis des connaissances solides et j'ai été inspirée à poursuivre des recherches approfondies.

Votre participation et votre soutien sont des sources d'inspiration et de motivation pour moi, et je suis honorée de pouvoir bénéficier de vos conseils éclairés lors de la soutenance de ma thèse.

Veillez agréer, Professeur, mes respects les plus distingués et ma gratitude sincère.

À Madame Pr. BOUDIA Fatima, Membre du Jury

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine d'Oran

Je souhaite exprimer ma gratitude pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ma thèse.

Votre expertise et votre perspicacité contribueront sans aucun doute à l'évaluation rigoureuse et au raffinement de mon travail.

Votre présence bienveillante et vos encouragements constants ont été une source de motivation pour moi, me poussant à donner le meilleur de moi-même. Je suis sincèrement reconnaissante pour les moments où vous avez pris le temps de partager vos précieux conseils et vos suggestions constructives, qui ont enrichi mon travail et m'ont permis de progresser.

Veillez recevoir, Professeur, ma très haute considération et mon profond respect.

J'adresse mes vifs remerciements à tous ceux qui m'ont aidée de près ou de loin à la réalisation de ce travail ;

Mon cher mari, Dr. **DOUAOUI Abdelkader**, maitre-assistant en pharmacologie à la Faculté de Médecine d'Annaba.

Vos connaissances approfondies en tant que pharmacologue et votre passion pour la discipline ont été une source d'inspiration constante pour moi. Vous avez toujours été là pour discuter de mes idées, échanger des points de vue et m'encourager à repousser mes limites.

Vous avez été présent à mes côtés à chaque étape de cette thèse, me prodiguant des encouragements chaleureux et me rappelant sans cesse la valeur de mes efforts.

Votre confiance en mes capacités a été un moteur puissant qui m'a permis de surmonter les difficultés, de continuer à avancer et à atteindre mes objectifs.

Que ces mots sincères témoignent de ma profonde gratitude et de mon amour éternel.

Professeur **BELMAHI Mohamed Habib**, Responsable du Laboratoire de Toxicologie du CHU de Constantine.

Je tiens à lui exprimer ma profonde gratitude pour son accueil dans son laboratoire de Toxicologie, et d'avoir mis ses moyens à ma disposition. Sa collaboration active, ses encouragements constants ont largement contribué à la réussite de ma thèse.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers tout le personnel du service de toxicologie du CHU de ANNABA, et de Constantine. En particulier Dr Selim Imène, Dr sifi Meriem, Dr Chelighem Zineb, Dr Boudemaghe Kenza et Dr Mecheri Imène. Leur accueil chaleureux, leur sympathie et leur aide précieuse ont créé une atmosphère de collaboration et de soutien qui a grandement contribué à la réalisation de ma thèse.

Professeur **BENBOUDIAF Sabah**, Responsable du Laboratoire de Toxicologie du CHU de Sétif, pour sa disponibilité et son soutien.

Pr **BENCHOUALA Choubeila**, Professeur en microbiologie CHU de Constantine.

Et Pr **AMOURA**, Professeur en microbiologie CAC Annaba

Je suis profondément reconnaissante envers eux pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire de microbiologie et pour avoir mis à ma disposition leurs ressources. Leur collaboration active et leurs encouragements constants ont joué un rôle déterminant dans la réussite de ma thèse.

J'exprimer ma profonde gratitude à tous les chefs de service et médecins qui ont contribué à la réalisation de ma thèse, pour leur étroite collaboration, leur accueil enthousiaste et leur vif intérêt pour mon sujet de recherche.

En particulier, je tiens à remercier chaleureusement le Dr **ROUAINIA Bouchra** pour son soutien moral, son accompagnement, son implication et son intérêt qui ont eu un impact significatif sur la qualité de mon travail de thèse.

Je tiens également à remercier Pr **Benhacine Zouleikha** Dr **Saker Lilia** et Dr **Rouainia Dhoha** pour leur soutien moral et leur accompagnement précieux.

Je tiens à souligner l'importance de l'amitié et du soutien inconditionnel de ma sœur Gharbi Sara, ses encouragements, et sa présence réconfortante ont été d'une importance cruciale pour traverser les moments les plus difficiles de ma thèse. Ses conseils et sa compréhension empathique ont été une source d'inspiration et de force.

J'exprime ma reconnaissance à Dr **Brik nassima**, et Dr **Chelighem Zineb**, Pr **Ayadi amira**, **Djeghim Sana**. Leur amitié précieuse m'a apporté du réconfort, de la motivation et de la force. Leurs connaissances approfondies, leur passion pour la recherche et leur disponibilité à répondre à mes questions ont été d'une aide inestimable.

Mes remerciements vont également à tout le Personnel du Département de Pharmacie de Constantine et de Annaba.

Ma plus profonde gratitude va à ma famille et à mes amies pour leur amour indéfectible, leurs encouragements et leur compréhension tout au long de ce parcours. Leur soutien constant a été une source de motivation et de force.

Dédicaces

À ma Mère, Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond respect, mon grand amour et toute ma gratitude pour les inestimables sacrifices que tu as consentis.

Puisse Dieu, le Tout Puissant t'accorder meilleure santé, longue vie et bonheur.

Merci d'avoir été toujours là pour moi.

À mon mari, Abdelkader DOUAOUI, ton soutien moral, tes conseils et tes encouragements ont été le carburant qui m'a permis d'achever ce travail et de concrétiser notre rêve.

Aucun mot ne pourrait exprimer mon amour, ma gratitude et mon respect.

À mon très cher frères Aziz et ma très chère belle-sœur Fairouz, mon modèle et mon trésor qui m'ont accompagnée tout au long de ma carrière, les mots ne suffiront guère pour exprimer l'amour, la reconnaissance, l'attachement et l'affection que je porte pour vous. J'implore dieu qu'il vous apporte bonheur et santé.

À mon oncle Ahmed et tata Nora, ma sœurs Houda et ses enfants Meriem, Amine et Dania. A Sara, Malak et Norehane, je tiens à vous exprimer tout mon amour et mon bonheur de vous avoir eu à mes côtés toutes ces années. Vous êtes ma joie

À mes beaux-parents, mes belles sœurs et leurs enfants : Kossaye, Anes, Baraa, Rassim et ma princesse Maria. Votre amour, votre générosité et votre ouverture d'esprit ont créé un environnement familial propice à l'épanouissement et à la réussite.

À mes amies et collègues qui ont été toujours à mes côtés et ont partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie comme les moments les plus difficiles. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements et votre précieuse aide.

À la mémoire de mon père et mon frère

TABLE DES MATIERES

<i>LISTE DES ABREVIATIONS</i>	<i>i</i>
<i>LISTE DES FIGURES</i>	<i>v</i>
<i>LISTE DES TABLEAUX</i>	<i>xi</i>
<i>LISTE DES ANNEXES</i>	<i>xvii</i>
<i>INTRODUCTION</i>	<i>1</i>
<i>PREMIÈRE PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE</i>	<i>6</i>
<i>CHAPITRE I : LES MALADIES INFECTIEUSES</i>	<i>8</i>
I. 1. Généralités sur les infections :.....	8
I.1.1. Définition :	8
I.1.2. Classification des maladies infectieuses :	8
I.2. Les infections nosocomiales :	8
I.2.1. Définition :	8
I.2.2. Localisation fréquentes des infections nosocomiales :	9
I.2.2.1 Infections urinaires :	9
I.2.2.2. Infections pulmonaires basses :	9
I.2.2.3. Infections du site opératoire :	10
I.2.2.4. Bactériémies :	10
I.2.2.5. Autres infections nosocomiales :	11
I.2.3. Epidémiologie des infections nosocomiales	11
I.2.3.1. Indicateurs épidémiologiques :	12
I.2.3.1.1. Taux d'incidence :	12
I.2.3.1.2. Prévalence en Algérie :	12
I.2.4. Transmission des infections nosocomiales :	13
I.2.4.1. Multiplicité des origines :	13

I.2.4.2. Mécanisme de transmission :	13
I.2.5. Facteurs de risques d'acquisition des infections nosocomiales :	14
I.2.5.1. Intrinsèques :	14
I.2.5.1.1. Age :	14
I.2.5.1.2. Sexe :	14
I.2.5.2. Extrinsèques :	15
I.2.6. Les germes incriminés dans les infections nosocomiales :	15
I.2.6.1. Les entérocoques :	15
I.2.6.2. Pseudomonas aeruginosa :	15
I.2.6.3. Clostridium difficile	16
I.2.6.4. Les staphylocoques :	16
I.2.6.5. Les entérobactéries :	16
I.2.7. Traitement des infections nosocomiales :	17
I.2.7.1. Définition de l'antibiotique (ATB) :	17
I.2.7.2. Classification des antibiotiques :	17
I.2.7.2.1. Carbapénèmes :	17
I.2.7.2.2. Lincosamides et Streptogramines :	18
I.2.7.2.3. Aminoglycosides :	18
I.2.7.2.4. Glycopeptides :	18
I.2.8. Échec de l'antibiothérapie :	19
<i>CHAPITRE II : PHARMACOLOGIE DE LA VANCOMYCINE</i>	21
II.1. Généralités :	21
II.1.1. Origine chimique :	21
II.1.2. Structure chimique :	21
II.1.3. Propriétés physicochimiques :	22
II.2. Pharmacocinétique :	23
II.2.1. Absorption :	23
II.2.2. Distribution :	23
II.2.3. Métabolisme et excrétion :	24

II.2.4. Facteurs de variations pharmacocinétique de la vancomycine et terrains particuliers :	25
II.2.4.1. L'âge :	25
II.2.4.1.1. En pédiatrie :	25
II.2.4.1.2. Les personnes âgées :	25
II.2.4.2. L'insuffisance rénale :	26
II.2.4.3. L'obésité :	26
II.2.4.4. Les brûlures :	26
II.2.4.5. La dialyse :	27
II.3. Pharmacodynamie :	28
II.3.1. Relation structure/activité :	28
II.3.2. Mécanisme d'action :	28
II.3.3. Spectre d'activité :	30
II.3.3.1. Espèces sensibles :	31
II.3.3.2. Espèces résistantes :	32
II.4. Mécanisme des résistances :	32
II.4.1. Résistance naturelle :	32
II.4.2. Résistance acquise :	32
II.4.2.1. Modification de la cible de la vancomycine :	33
II.4.2.2. Modification de la paroi bactérienne :	36
II.4.3. Epidémiologie de la résistance :	39
II.4.3.1. Entérocoques :	39
II.4.3.2. Staphylocoques :	39
II.5. Indications cliniques :	40
II.5.1. Traitement curatif :	40
II.5.1.1. Par voie orale :	40
II.5.1.2. Par voie intraveineuse :	41
II.5.2. Traitement préventif :	41
II.6. Posologie et modalité d'administration :	42
II.6.1. Par voie orale :	42

II.6.2. Par voie parentérale :	42
II.6.2.1. Traitement curatif :	42
II.6.2.1.1. Sujets adultes aux fonctions rénales et hépatiques normales :	42
II.6.2.1.2. Sujet insuffisant rénal :	43
II.6.2.1.3. Sujet hémodialysé :	44
II.6.2.1.4. Sujet sous dialyse péritonéale (DP) :	45
II.6.2.1.5. Sujet insuffisant hépatique :	46
II.6.2.2. Prophylaxie des infections post- opératoires en chirurgie :	47
II.7. Effets indésirables et précautions particulières :	47
II.7.1. Veinite :	47
II.7.2. Réactions allergiques :	47
II.7.3. Néphrotoxicité :	48
II.7.4. Ototoxicité :	49
II.7.5. Autres effets secondaires :	49
II.8. Interactions médicamenteuses :	50
II.8.1. Addition d'effets néphrotoxiques :	50
II.8.2. Addition d'effets ototoxiques :	50
II.8.3. Addition de risques d'agranulocytose :	51
II.9. Grossesse et allaitement :	51
II.9.1. Grossesse :	51
II.8.2. L'allaitement :	52
CHAPITRE III : PHARMACOLOGIE DE LA GENTAMICINE.....	54
III.1. Généralités :	54
II.1.1. Origine, structure chimique et propriétés physico-chimiques :	54
III.1.2. Formes pharmaceutiques et présentation :	55
III.2. Pharmacocinétique :	55
III.2.1. Absorption :	55
III.2.2. Distribution :	56
III.2.3. Métabolisme :	56

III.2.4. Elimination :	56
III.2.5. Pharmacocinétique et terrains particuliers :	57
III.2.5.1. Age :	58
III.2.5.1.1. Pédiatrie :	58
III.2.5.1.2. Sujet âgé :	58
III.2.5.2. Insuffisance rénale :	58
III.2.5.3. Obésité :	58
III.2.5.4. Patients ayant une péritonite ou insuffisance cardiaque congestive :	59
III.2.5.5. Patients brûlés :	59
III.2.5.6. Patients de réanimation :	59
III.2.5.7. Patients neutropéniques :	59
III.3. Pharmacodynamique :	60
III.3.1. Mécanisme d'action et relation structure-activité :	60
III.3.2. Spectre d'activité :	61
III.4. Mécanisme de résistance :	62
III.4.1. Résistance naturelle :	62
III.4.2. Résistance acquise :	62
III.4.2.1. Par interaction enzymatique :	62
III.4.2.2. Par inactivation de la cible ribosomale :	63
III.4.2.3. Par défaut d'accumulation :	63
III.5. Indications et posologie :	63
III.5.1. Modalités d'administration :	63
III.5.1.1. Voie d'administration :	63
III.5.1.2. Posologie :	63
III.5.2. Indications :	65
III.5.2.1. Marge thérapeutique :	67
III.5.2.2. Durée du traitement :	67
III.6. Contre-indications :	67
III.7. Effets indésirables et surdosage :	67

III.7.1. Néphrotoxicité	68
III.7.2. Ototoxicité :	69
III.7.3. Blocage neuromusculaire :	70
III.7.4. Autres effets secondaires :	70
III.8. Interactions médicamenteuses :	70
III.9. Grossesse et allaitement :	71
III.9.1. Grossesse :	71
III.9.2. Allaitement :	72
 <i>CHAPITRE IV : MODELISATION THERAPEUTIQUE DE LA VANCOMYCINE ET LA</i> <i>GENTAMICINE</i>	 74
IV.1. Généralités :	74
IV.1.1. La modélisation thérapeutique :	74
IV.1.2. L'Optimisation thérapeutique :	74
IV.1.3. Le suivi thérapeutique pharmacologique :	75
IV.1.3.1. Définition :	75
IV.1.3.2. Objectifs :	76
IV.1.3.3. Intérêt :	76
IV.2. Pharmaco-bactériologie des antibiotiques :	76
IV.2.1. Paramètres pharmacocinétiques importants en antibiothérapie :	77
IV.2.1.1. C _{max} (concentration maximale, pic) :	77
IV.2.1.2. T _{max} :	77
IV.2.1.3. C ₀ (concentration résiduelle) :	78
IV.2.1.4. C _{ss} (concentration moyenne à l'équilibre) :	78
IV.2.1.5. V _d (volume apparent de distribution) :	78
IV.2.1.7. T 1/2 (demi-vie plasmatique d'élimination) :	79
IV.2.1.8. Clairance plasmatique :	79
IV.2.2. Paramètres pharmacodynamiques importants en antibiothérapie:	80
IV.2.2.1. Concentration minimale inhibitrice CMI :	81
IV.2.2.2. Concentration prévenant les mutants (CPM) :	81

IV.2.2.3. Effet post-antibiotique (EPA) :	81
IV.2.3. Corrélation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les résultats bactériocliniques de l'antibiothérapie :	82
IV.2.3.1. Antibiotiques concentration-dépendants :	83
IV.2.3.2. Antibiotiques temps dépendants :	83
IV.3. Suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques :	85
IV.3.1. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine :	85
IV.3.1.1. Justification du STP pour la gentamicine :	85
IV.3.1.2. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques utilisés pour le STP de la gentamicine :	85
IV.3.1.3. Relation entre les concentrations et efficacité pharmacologique:	86
IV.3.1.4. Relation concentration-toxicité :	86
IV.3.1.5. Intérêt et place du STP de la gentamicine :	87
IV.3.2. Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine :	88
IV.3.2.1. Justification du STP pour la vancomycine :	88
IV.3.2.2. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamique utilisé pour le STP de la vancomycine :	89
IV.3.2.3. Relation entre concentration plasmatique et efficacité Bactério-cliniques : ..	89
IV.3.2.4. Relation entre concentration plasmatique et toxicité :	91
IV.3.2.5. Intérêt et place du STP de la vancomycine :	92
DEUXIÈME PARTIE : PARTIE PRATIQUE	93
I. Objectifs de l'étude :	96
I.2. Objectifs secondaires :	96
II. MATERIELS ET METHODES :	97
II.1. Type de l'étude :	97
II.2. Période de l'étude :	97
II.3. Lieu de l'étude :	97
II.4. Population de l'étude :	98

II.4.1. Patients :	98
II.4.1.1. Critères d'inclusion :	98
II.4.1.2. Critères de non inclusion :	99
II.5. Paramètres prédictifs à déterminer :	99
II.5. 1. Paramètres pharmacocinétiques :	99
II.5. 1.1. Pour la gentamicine :	99
II.5. 1. 2. Pour la vancomycine :	100
II.5. 2. Paramètres pharmacodynamiques :	102
II.5. 3. La clairance de la créatinine :	103
II.6. Recueil des données sur les patients :	103
II.7. Appareils :	105
II.8. Réactifs :	106
II.9. Consommables :	109
II.10. Méthode de dosage :	109
II.10.1. Principe de la technique de dosage :	109
II.10.1.1. Dosage de la gentamicine et la vancomycine par la technique immuno-enzymatique :	109
II.11. Procédure du suivi thérapeutique :	111
II.11.1. Phase pré-analytique :	111
II.11.1.1. Modalités de prélèvement :	111
II.11.1.2. Acheminement des prélèvements et conservations :	112
II.11.2. Phase analytique :	112
II.11.2.1. Dosage de la Gentamicine :	112
a. Procédure technique pour le dosage de la Gentamicine :	112
b. Calibration, validation et contrôle qualité :	113
II.11.2.2. Dosage de la vancomycine :	115
a. Procédure technique pour le dosage de la vancomycine :	115
b. Calibration, validation et contrôle qualité :	115
II.11.2.3. Prétraitement des échantillons de patients :	116

II.11.2.4. Dosage automatique des échantillons de patients :	117
II.11.2.5. Limites des méthodes :	117
II.11.3. Phase post-analytique :	118
II.11.3.1. Normes et remise des résultats :	118
II.12. Détermination de la CMI :	119
II.12.1. La méthode d'E-test :	121
II.12.1.1. Préparation des souches de <i>S. aureus</i> :	121
II.12.1.2. Procédure technique pour la méthode d'E-test :	122
II.12.2. La méthode de dilution en milieu liquide :	124
II.13. Considérations éthiques :	125
II.14. L'analyse statistique des données :	125
<i>III. RÉSULTATS :</i>	<i>128</i>
III.1. Caractéristiques générales de la population d'étude :	128
III.1.1. Répartition des patients dans les différents services des centres hospitaliers de l'étude :	128
III.1.2. Répartition des patients selon le sexe :	130
III.1.3. Répartition des patients selon l'Age :	130
III.1.4. Le poids des patients :	131
III.1.5. Motifs d'hospitalisation :	132
III.1.6. Durée d'hospitalisation :	133
III.1.7. Les pathologies sous-jacentes des patients :	133
III.1.8. Co-morbidités et facteurs de risque :	135
III.1.9. La créatininémie des patients, et la clairance de la créatinine :	136
III.1.10. Répartition des patients selon l'antibiotique administré vancomycine ou gentamicine :	137
III.2. Suivi des patients sous gentamicine :	138
III.2.1. Données épidémiologiques des patients sous gentamicine :	138
III.2.1.1. Le sexe des patients sous gentamicine :	138
III.2.1.2. L'âge des patients sous gentamicine :	139

III.2.1.3. Le poids des patients sous gentamicine :.....	139
III.2.1.4. Services d'hospitalisation :	140
III.2.1.5. Motifs d'hospitalisation :	141
III.2.1.6. Durée d'hospitalisation :	141
III.2.1.7. Les pathologies sous-jacentes :	142
III.2.1.8. Traitements associés :	143
III.2.1.9. Co-morbidités et facteurs de risque :	144
III.2.3. Les données bactériologiques :	144
III.2.3.1. Profil bactériologique :	144
III.2.3.2. Type d'infections :	145
III.2.3.3. Type de prélèvement bactériologique :	147
III.2.3.4. Pathogènes identifiés :	148
III.2.3.5. Les concentrations minimales inhibitrices CMI :	148
III.2.4. Les données biologiques :	149
III.2.5. Les données sur l'antibiothérapie par la gentamicine :	151
III.2.5.1. Doses journalières de la gentamicine :	151
III.2.5.2. Rythme et Voie d'administration :	152
III.2.5.3. Durée de l'antibiothérapie par la gentamicine :	154
III.2.5.4. Les antibiotiques associés à la gentamicine :	154
III.2.6. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine :	155
III.2.6.1. Les concentrations résiduelles C_0 :	155
III.2.6.1.1. Répartition des C_0 de la gentamicine dans la fourchette thérapeutique :	156
III.2.6.1.2. Moyenne des concentrations C_0 de la gentamicine :	156
III.2.6.2. Les concentrations maximales $C_{\max}$:	157
III.2.6.3. Le quotient $C_{\max}/CMI$:	158
III.2.7. Statistiques analytiques : études de corrélations :	160
III.2.7.1. Corrélation de la dose journalière de la gentamicine avec les différents paramètres physiopathologiques et biologiques :	160
III.2.7.1.1. Corrélation entre la dose journalière de la gentamicine et le poids des patients :	160

III.2.7.1.2. Corrélation entre les doses journalières de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients :	161
III.2.7.2. Corrélation entre les concentrations résiduelles C_0 de la gentamicine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	163
III.2.7.2.1. Corrélation entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients:.....	163
III.2.7.2.2. Corrélation entre les C_0 de la gentamicine et le poids des patients :	164
III.2.7.2.3. Corrélation entre les C_0 et les doses journalières initiales de la gentamicine:	165
III.2.7.2.4. Corrélation entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine :	167
III.2.7.3. Corrélation entre les concentrations maximales C_{max} de la gentamicine et les paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	169
III.2.7.3.1. Corrélation entre les C_{max} de la gentamicine et l'âge des patients:.....	169
III.2.7.3.2. Corrélation entre les C_{max} de la gentamicine et le poids des patients : ..	170
III.2.7.3.3. Corrélation entre les C_{max} et les doses journalières de la gentamicine : ..	171
III.2.7.3.4. Corrélation entre les C_{max} de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients :	172
III.2.7.4. Corrélation entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	173
III.2.7.4.1. Corrélation entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et le poids des patients :	173
III.2.7.4.2. Corrélation entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients :	174
III.2.8. Interventions pharmaceutiques :	175
III.2.8.1. Problèmes pharmaceutiques :	175
III.2.8.2. Interventions pharmaceutiques proposées :	176
III.2.8.3. Devenirs des interventions pharmaceutiques :	177
III.2.8.4. Impact de l'application des interventions pharmaceutiques :	178
III.2.8.4.1. Changement de voies d'administration non adéquate à l'usage hospitalier :	178
III.2.8.4.2. Adaptation posologique :	179

III.2.8.4.3. Monitoring thérapeutique :.....	180
III.2.8.5. Corrélation entre les C_{max} /CMI après adaptation posologique et le poids des patients :	183
III.2.8.6. Corrélation entre les C_{max} /CMI après adaptation posologique et la clairance de la créatinine des patients :.....	184
III.2.8.7. Corrélation entre les C_{max} après adaptation posologique et la clairance de la créatinine des patients :.....	185
III.3. Suivi des patients sous la vancomycine :	186
III.3.1. Données épidémiologiques des patients sous Vancomycine :.....	186
III.3.1.1. Le sexe des patients sous vancomycine :.....	186
III.3.1.2. L'âge des patients sous vancomycine :.....	186
III.3.1.3. Le poids des patients :	187
III.3.1.4. Services prescripteurs de la vancomycine :	187
III.3.1.4. Motif d'hospitalisation :	188
III.3.1.5. Durée d'hospitalisation :	189
III.3.1.6. Les pathologies sous-jacentes :	189
III.3.1.7. Traitements associés :	190
III.3.1.8. Co-morbidités et facteurs de risque :.....	191
III.3.2. Les données bactériologiques :	192
III.3.2.1. Profil bactériologique :	192
III.3.2.2. Type d'infections :	193
III.3.2.3. Type de prélèvement bactériologique :	193
III.3.2.4. Pathogènes identifiés :	194
III.3.2.5. Les CMI :	194
III.3.3. Les données biologiques :	195
III.3.4. Les données sur l'antibiothérapie par la Vancomycine :	196
III.3.4.1. Dose journalière de la vancomycine :	196
III.3.4.1. Durée de l'antibiothérapie par la vancomycine :	198
III.3.4.3. Rythme et voie d'administration :	198
III.3.4.4. Les antibiotiques associés à la vancomycine :	199

III.3.5. Dosage de la vancomycine :	199
III.3.5.1. Les concentrations résiduelles C_0 :	199
III.3.5.3. Les Concentration “Steady State” C_{ss} :	201
III.2.5.4. Le quotient AUC/CMI :	203
III.2.5.4.1. Moyennes des AUC et des AUC/ CMI calculés :	204
III.2.5.4.2. Fourchette des AUC/ CMI :	205
III.3.6. Statistiques analytiques : études de corrélations :	206
III.3.6.1. Corrélation entre les doses journalières de la vancomycine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	206
III.3.6.1.1. Corrélation entre les doses journalières de la vancomycine et le poids des patients :	206
III.3.6.1.2. Corrélation entre les doses journalières de la vancomycine et la clairance de la créatinine :	207
III.3.6.2. Corrélation entre les concentrations résiduelles C_0 de la vancomycine et les paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	208
III.3.6.2.1. Corrélation entre les C_0 de la vancomycine et l’âge des patients :	208
III.3.6.2.2. Corrélation entre les C_0 de la vancomycine et le poids des patients :	209
III.3.6.2.3. Corrélation entre les C_0 et les doses journalières initiales de la vancomycine :	210
III.3.6.2.4. Corrélation entre les C_0 de la vancomycine et la clairance de la créatinine :	212
III.3.6.3. Corrélation entre les concentrations C_{ss} de la vancomycine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	214
III.3.6.3.1. Corrélation entre les C_{ss} de la vancomycine et l’âge des patients :	214
III.3.6.3.2. Corrélation entre les C_{ss} de la vancomycine et le poids des patients : ...	215
III.3.6.3.3. Corrélation entre les C_{ss} et les doses journalières de la vancomycine : .	216
III.3.6.3.4. Corrélation entre les C_{ss} de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients :	217
III.3.6.4. Corrélation entre le quotient AUC_{24}/CMI de la vancomycine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	219

III.3.6.4.1. Corrélation entre le quotient AUC/CMI de la vancomycine et le poids des patients :.....	219
III.3.6.4.2. Corrélation entre le quotient AUC/CMI de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients :	220
III.3.6.5. Corrélation entre le quotient AUC/CMI et les concentrations plasmatiques de la vancomycine :.....	221
III.3.6.5.1. Corrélation entre le quotient AUC/CMI et les doses journalières de la vancomycine :	221
III.3.6.5.2. Corrélation entre le quotient AUC/CMI et les C_0 de la vancomycine : ..	223
III.3.6.5.3. Corrélation entre le quotient AUC/CMI et les C_{ss} de la vancomycine : ..	224
III.3.7. Interventions pharmaceutiques :	225
III.3.7. 1. Problèmes pharmaceutiques :	225
III.2.8.2. Interventions pharmaceutiques proposées :	226
III.2.8.3. Devenirs des interventions pharmaceutiques :	227
III.2.8.4. Impact de l'application des interventions pharmaceutiques :	228
III.2.8.4.1. Optimisation des modalités d'administration de la vancomycine :	228
III.2.8.4.2. Adaptation posologique :	228
III.2.8.4.3. Monitoring thérapeutique :	229
IV. <i>Discussion</i> :	235
VI.1. Limites de notre étude :	237
VI.2. Les points forts de notre étude :	237
VI.3. Discussion des données relatives à notre population générale :	238
VI.3.1. Données épidémiologiques :	238
VI.3.2. Données pathologiques :	239
VI.3.3. Paramètres biologiques :	239
VI.3.4. Répartition des patients dans les groupes vancomycine et gentamicine :	240
VI.4. Discussion des données relatives à la population traitée par la gentamicine :	240
VI.4.1. Données épidémiologiques des patients sous gentamicine :	240
VI.4.2. Données pathologiques des patients sous gentamicine :	242

VI.4.3. Données bactériologiques :	243
VI.4.4. Données biologiques :	245
VI.4.5. Données sur l'antibiothérapie par la gentamicine :	247
VI.4.6. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine :	250
VI.4.6.1. Les concentrations résiduelles C_0 :	250
VI.4.6.2. Les concentrations maximales C_{max} (ou le pic) :	251
VI.4.6.3. Le quotient C_{max}/CMI :	253
VI.4.7. Etudes de corrélations :	253
VI.4.7.1. Corrélation entre les doses journalières de la gentamicine, le poids et la clairance de la créatinine des patients :	253
VI.4.7.2. Corrélation entre les concentrations résiduelles C_0 de la gentamicine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	254
VI.4.7.3. Corrélation entre les concentrations maximales C_{max} de la gentamicine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	256
VI.4.7.4. Corrélation entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	259
VI.4.8. Interventions pharmaceutiques :	259
VI.4.8.1. Problèmes et intervention pharmaceutiques proposées :	259
VI.4.8.2. Devenir et Impact de l'application des interventions pharmaceutiques :	260
VI.5. Discussion des données relatives à la vancomycine :	262
VI.5.1. Données épidémiologiques des patients sous vancomycine :	262
VI.5.2. Données pathologiques des patients sous vancomycine :	264
VI.5.3. Données bactériologiques :	265
IV.5.4. Les données biologiques :	267
IV.5.5. Les données sur l'antibiothérapie par la Vancomycine :	267
VI.5.6. Dosage de la vancomycine :	269
VI.5.6.1. Les concentrations résiduelles C_0 :	269
VI.5.6.2. Les concentrations C_{ss} :	270
VI.5.6.3. AUC_{24}/CMI :	271
VI.5.7. Etudes de corrélations :	272

VI.5.7.1. Corrélation entre les doses journalières de la vancomycine avec les différents paramètres physiologiques, biologiques et thérapeutiques :	272
VI.5.7.2. Corrélation entre les concentrations résiduelles C_0 de la vancomycine et les différents paramètres physiologiques, biologiques et thérapeutiques :	272
VI.5.7.3. Corrélation entre les concentrations C_{ss} de la vancomycine et les différents paramètres physiologiques, biologiques et thérapeutiques :	275
VI.5.7.4. Corrélation entre le quotient AUC_{24}/CMI de la vancomycine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :	276
VI.5.7.5. Corrélation entre le quotient AUC/CMI et les doses journalières, les C_0 , C_{ss} de la vancomycine :	277
VI.5.8. Interventions pharmaceutiques :	280
VI.5.8.1. Problèmes et Interventions pharmaceutiques proposées :	280
VI.5.8.2. Devenirs et impact de l'application des interventions pharmaceutiques : ...	281
V. <i>Conclusion</i> :	284
VI. <i>RECOMMANDATIONS</i>	288
<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	292
<i>ANNEXES</i>	315

LISTE DES ABREVIATIONS**A**

ASHP: American Society of Health-System Pharmacists

ARN : Acide Ribonucléique

ATB : Antibiotique

ATCD Antécédents

AUC : Area Under Curve

AVC : Accident vasculaire cérébrale

B

BGN Bactérie Gram négative

BGP Bactérie Gram positive

C

CHUA : Centre Hospitalier Universitaire d'Annaba

C_{MAX} : Concentration Maximale

C_{SS} : Steady State Concentration

C₀ : Concentration Résiduelle

Crés Concentration Résiduelle

Cl : Clairance

Cl_{vanco} : Clairance de la vancomycine

Cl_{crea} : Clairance de la créatinine

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

LISTE DES ABREVIATIONS

C3G : Céphalosporine de 3^{ème} Génération

D

DPA Dialyse Péritonéale Automatisée

DPCA Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire

DUJ : Dose Unique Journalière

E

EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique

EPA : Effet post-antibiotique

EPPI Eau pour perfusion intraveineuse

ERG : Entérocoque Résistant au Glycopeptides

F

FNS Formule numération sanguine

G

GISA: Glycopeptide Intermediate S. aureus

H

HD: Hémodialyse

HTA: Hypertension artérielle

I

IDSA: Infectious Diseases Society of America

IM : Intramusculaire

IN : Infection Nosocomiale

LISTE DES ABREVIATIONS

IP :	Intra-péritonéal
IRA	Insuffisance rénale aiguë
IV :	Intraveineuse
IV :	Intraveineuse lente
L	
LCR :	Liquide Céphalo- Rachidien
LPS :	Lipopolysaccharide
O	
OMS :	Organisation Mondial de la Santé
P	
PK :	Pharmacocinétique
PD :	Pharmacodynamique
PDP :	Péritonite associée à la dialyse péritonéale
PLP :	Protéine liant la pénicilline
PM	Poids moléculaire
Pré-HD :	Pré-hémodialyse
PSE :	Perfusion en seringue électrique.
PVT :	Prélèvement
Q	
QI :	Quotient inhibiteur

LISTE DES ABREVIATIONS

Q1	Premier quartile ou le quartile inférieur
Q3	Troisième quartile ou le quartile supérieur
S :	
SC :	Sous Cutané
S. aureus :	Staphylococcus aureus
SAMS	Staphylococcus aureus Méricilline sensible
SARM :	Staphylococcus aureus résistant à la Méricilline
STP :	Suivi thérapeutique pharmacologique
V	
VAN :	Vancomycine
Vd :	Volume de distribution
VISA :	Vancomycine Intermediate S. aureus
VRSA :	Vancomycine Résistant S. aureus

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Part relative des principaux sites infectieux [8]	11
Figure 2: Structure chimique de la vancomycine [60]	22
Figure 3: L'interaction de la vancomycine avec l'analogue du lipide II Ac-D-Ala-D-Ala [81]	28
Figure 4: Biosynthèse du peptidoglycane et mécanisme d'action de la vancomycine [60]	30
Figure 5: Perte de la seule liaison H dans le complexe vancomycine avec D-ALA-D-LAC vs D-ALA-D-ALA [61]	33
Figure 6: Résistance de type VanA [91]	35
Figure 7: Structure de l'opéron conférant la résistance à la vancomycine de type VanB et activité des enzymes produites [94]	36
Figure 8: Traitement initial des péritonites [113]	45
Figure 9: Structure chimique de la gentamicine [129]	54
Figure 10: Effet des aminoglycosides -gentamicine- sur la synthèse des protéines	61
Figure 11: Schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine [154]	69
Figure 12: Paramètres PK en relation avec l'activité des ATB [168]	80
Figure 13: Paramètres pharmacodynamiques en antibiothérapie [171]	81
Figure 14: L'analyseur VIVA-E®	105
Figure 15: Rotor réactifs (1) et Rotor échantillons (2)	105
Figure 16: coffret-réactifs EMIT® 2000 Gentamicine	106
Figure 17: Coffret-calibrateurs EMIT® 2000 Vancomycine Calibrators	107
Figure 18: Appareils, Réactifs et consommables	108
Figure 19: Principe de dosage par technique EMIT et méthode de mesure principe d'analyse par méthode EMIT	110
Figure 20: Courbe d'étalonnage de la gentamicine	114
Figure 21: Courbe d'étalonnage de la vancomycine	116
Figure 22: Lancement du dosage.	117
Figure 23: Prélèvement bactériologique : Hémoculture et prélèvement de pus.	119
Figure 24: Repiquage et préparation de l'antibiogramme manuelle	120
Figure 25: Résultats d'antibiogramme par la méthode des disques	121

Figure 26: Ensemencement de la souche de référence, staphylococcus aureus 25923	123
Figure 27: Préparation de la suspension bactérienne à 0.5 McF.....	123
Figure 28: Application de la bande d'E test de Vancomycine	123
Figure 29: Bandelettes de la gentamicine et la vancomycine	124
Figure 30: Détermination des CMI par les bandelettes de vancomycine	124
Figure 31: Détermination de la CMI en milieu liquide.	125
Figure 32: Répartition des patients dans les centres hospitaliers	128
Figure 33 : Répartition des patients dans les différents services.	129
Figure 34 : Répartition des patients au niveau des différents services et centres hospitaliers	129
Figure 35: Répartition des patients selon le sexe.	130
Figure 36: Répartition des patientes par tranche d'âge	131
Figure 37: Motif d'hospitalisation des patients.....	132
Figure 38: Répartition des patients selon la durée de leur hospitalisation.	133
Figure 39: Pourcentage des patients ayant des pathologies sous-jacentes.	134
Figure 40: Les pathologies sous-jacentes présentes chez nos patients hospitalisés.....	134
Figure 41: Présence de co-morbidités et facteurs de risque.....	135
Figure 42: Pourcentage des co-morbidités et des facteurs de risque présents chez nos patients hospitalisés.	135
Figure 43: Pourcentage des patients traités par la gentamicine et la vancomycine	138
Figure 44: Sexe des patients traités par la gentamicine.....	138
Figure 45: Répartition des patients sous gentamicine par tranche d'âge.....	139
Figure 46: Répartition des patients sous Gentamicine dans les différents services hospitaliers	140
Figure 47: Motifs d'hospitalisation des patients sous Gentamicine	141
Figure 48: Les pathologies sous-jacentes des patients sous gentamicine.....	142
Figure 49: Traitements associés	143
Figure 50: Co-morbidités et facteurs de risque présents chez les patients sous gentamicine.	144
Figure 51: Prescription de la gentamicine à but prophylactique ou curatif.	145
Figure 52: Profil bactériologique d'administration de la gentamicine	145
Figure 53: Les différentes infections traitées par la gentamicine	146

Figure 54: Profil bactériologique et types d'infection.	146
Figure 55: Fréquence de réalisation des prélèvements bactériologiques.	147
Figure 56: Types des prélèvements bactériologiques.....	147
Figure 57: Les germes pathogènes isolés	148
Figure 58 : Pourcentage de réalisation des CMI.....	149
Figure 59 : Rythme et voie d'administration de la Gentamicine	153
Figure 60: Les voies d'administration de la gentamicine utilisée dans chaque service hospitalier.....	153
Figure 61: Pourcentage des cas d'association de la gentamicine à d'autres antibiotiques.....	154
Figure 62: Les antibiotiques associés à la gentamicine.....	155
Figure 63: Résultats des C_0 de gentamicine par patient.	155
Figure 64 : Variation des C_0 de la gentamicine dans les services chirurgicaux et médicaux.	157
Figure 65: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les doses journalières de la gentamicine et le poids des patients	160
Figure 66: Moyennes des doses journalières de la gentamicine en mg/Kg selon l'état de la fonction rénale des patients.....	161
Figure 67: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les doses journalières de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients	162
Figure 68: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients	164
Figure 69: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la gentamicine et le poids des patients.....	165
Figure 70: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 et les doses journalières initiales de la gentamicine	167
Figure 71: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine.....	169
Figure 72: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{max} de la gentamicine et l'âge des patients.	170
Figure 73: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{max} de la gentamicine et le poids des patients.	171

Figure 74: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{max} et les doses journalières de la gentamicine.....	172
Figure 75: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{max} de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.	173
Figure 76: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et le poids des patients.	174
Figure 77: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.	175
Figure 78: Les problèmes pharmaceutiques détectés chez les patients sous gentamicine.	176
Figure 79: Interventions pharmaceutiques proposés aux cliniciens.	177
Figure 80: Devenirs des interventions pharmaceutiques	177
Figure 81: Modifications faites dans le système de prescription après intervention pharmaceutique.	178
Figure 82: Type d'infection et voie d'administration changée.	179
Figure 83: Schéma illustrant la différence de médianes des posologies de la gentamicine avant et après adaptation	180
Figure 84: Schéma illustrant la différence de médianes des C_{max} avant et après adaptation..	181
Figure 85: Conséquence thérapeutique de l'adaptation posologique de la gentamicine	183
Figure 86: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les nouveaux ratio C_{max}/CMI après adaptation posologique de la gentamicine et le poids des patients.....	184
Figure 87: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les nouveaux ratio C_{max}/CMI après adaptation posologique de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.	185
Figure 88: Le sexe des patients sous vancomycine	186
Figure 89: Répartition des patients sous vancomycine par tranche d'age.	187
Figure 90: Répartition des patients sous vancomycine dans les différents services hospitaliers	188
Figure 91: Motif d'hospitalisation des patients sous vancomycine	189
Figure 92: Les pathologies sous-jacentes des patients sous vancomycine.	190
Figure 93: Traitements prescrits chez les patients sous vancomycine	191

LISTE DES FIGURES

Figure 94: Co-morbidités et facteurs de risque chez les patients sous vancomycine	192
Figure 95: Profil bactériologique d'administration de la vancomycine.....	192
Figure 96: Type d'infections traitées par la vancomycine.....	193
Figure 97: Types des prélèvements bactériologiques.....	194
Figure 98: Les germes pathogènes identifiés.....	194
Figure 99: Rythme et voie d'administration de la vancomycine	198
Figure 100: Les antibiotiques associés à la vancomycine	199
Figure 101: Résultats des C_0 de la vancomycine par patient.....	200
Figure 102: Répartition des patients selon la fourchette thérapeutique des C_0 de la vancomycine.	201
Figure 103: Résultats des C_{ss} de la vancomycine par patient	202
Figure 104: Répartition des C_{ss} de la vancomycine selon la fourchette thérapeutique.	202
Figure 105: Répartition selon les fourchettes de l'AUC/CMI.....	205
Figure 106: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les doses journalières de la vancomycine et le poids des patients.....	206
Figure 107: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les doses journalières de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients.....	207
Figure 108: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients	209
Figure 109: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 et les doses journalières initiales de la vancomycine.....	212
Figure 110: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la vancomycine et la clairance de la créatinine	214
Figure 111: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{ss} de la vancomycine et l'âge des patients.	215
Figure 112: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{ss} de la vancomycine et le poids des patients.	216
Figure 113: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{ss} et les doses journalières de la vancomycine.....	217
Figure 114: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{ss} de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients.....	219

Figure 115: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre le quotient AUC/ CMI de la vancomycine et le poids des patients.....	220
Figure 116: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre le quotient AUC/ CMI de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients.....	221
Figure 117: Répartition des moyenne des doses journalières de la vancomycine selon les intervalles du quotient AUC/CMI	222
Figure 118: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre le quotient AUC/ CMI et les doses journalières de la vancomycine.	223
Figure 119: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre le quotient AUC/ CMI et les C_0 de la vancomycine.	224
Figure 120: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre le quotient AUC/ CMI et les C_{ss} de la vancomycine.	225
Figure 121 : Les problèmes pharmaceutiques détectés chez les patients sous vancomycine.	226
Figure 122: Interventions pharmaceutiques proposés aux cliniciens.	227
Figure 123: Devenir des interventions pharmaceutiques.....	227
Figure 124: Modifications faites dans le système de prescription de la vancomycine après intervention pharmaceutique.....	228
Figure 125: Schéma illustrant la différence de médianes des posologies avant et après adaptation.....	229
Figure 126: Schéma illustrant la différence de médianes des C_0 de la vancomycine avant et après adaptation posologique.....	230
Figure 127: Schéma illustrant la différence de médianes des C_{ss} de la vancomycine avant et après adaptation posologique.....	231
Figure 128 : Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les nouveaux ratio AUC/CMI et les C_0 de la vancomycine après adaptation posologique	233

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Classifications des maladies infectieuses [28,29].....	8
Tableau 2: Activité bactérienne et CMI de la vancomycine [58,85].....	30
Tableau 3: Spectre d'activité de la vancomycine [85]	31
Tableau 4: Différents phénotypes de résistance acquis à la vancomycine[91].....	38
Tableau 5: Clairance de la créatinine et dose de la vancomycine[111]	44
Tableau 6: Demie de vie d'élimination en fonction rénale et en fonction d'âge.[132].....	57
Tableau 7: Aperçu de la différence des paramètres PK/PD avec les propriétés dynamiques des ATB.[171].....	84
Tableau 8: Fourchettes thérapeutiques des C_0 de la vancomycine selon le type d'infection.[198]	101
Tableau 9 : Réactifs utilisés, leur conservation et manipulation.....	113
Tableau 10: Contrôles utilisés pour le dosage de la gentamicine	114
Tableau 11: Contrôles utilisés pour le dosage de la vancomycine.....	116
Tableau 12: L'Age moyen des patients	130
Tableau 13: Le poids moyen des patients.....	131
Tableau 14: Durée moyenne d'hospitalisation des patients.....	133
Tableau 15: Moyenne de la créatininémie et la clairance de la créatinine des patients hospitalisés	136
Tableau 16: Répartition des patients selon l'état de leur fonction rénale.	137
Tableau 17: L'âge moyen des patients sous gentamicine.....	139
Tableau 18: Le poids moyen des patients sous Gentamicine.	140
Tableau 19: Durée d'hospitalisation des patients sous Gentamicine.....	142
Tableau 20: CMI de la gentamicine (en mg/l) des germes isolés	149
Tableau 21: Paramètres biologiques des patients sous gentamicine.	150
Tableau 22: Répartition des patients sous gentamicine selon l'état de leur fonction rénale...	150
Tableau 23: Moyenne de doses journalières de la gentamicine en mg.	151
Tableau 24: Fourchettes de doses de la gentamicine administrée en mg.	151
Tableau 25: Moyenne de doses journalières de la gentamicine en mg/Kg.....	152

Tableau 26: Fourchettes de doses de la gentamicine administrée en mg/Kg	152
Tableau 27: Moyenne de la durée de traitement par la gentamicine.....	154
Tableau 28: Répartition des patients selon la fourchette thérapeutique des C_0 de la gentamicine.	156
Tableau 29: La moyenne des concentrations C_0 de la gentamicine.	156
Tableau 30: Test exact de Fisher entre les C_0 de la gentamicine et le service d'hospitalisation des patients.....	157
Tableau 31: Répartition des patients selon la fourchette thérapeutique des C_{max} de la gentamicine	158
Tableau 32: La moyenne de la concentration C_{max} de la gentamicine	158
Tableau 33: Tableau récapitulatif des valeurs des C_{max} , CMI et le quotient C_{max}/CMI	159
Tableau 34: Fourchette des C_{max}/CMI	159
Tableau 35: Test de corrélation bivariée entre les doses journalières de la gentamicine et le poids des patients.....	160
Tableau 36: Moyennes des doses journalières de la gentamicine en mg/Kg en fonction de la clairance de la créatinine des patients.....	161
Tableau 37: Test de corrélation bivariée entre les doses journalières de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.....	162
Tableau 38: Relation entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients.....	163
Tableau 39 : Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients	163
Tableau 40: Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients	164
Tableau 41 : Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la gentamicine et le poids des patients	165
Tableau 42: Relation entre les C_0 et les doses journalière de la gentamicine.....	166
Tableau 43: Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la gentamicine et les doses journalières de la gentamicine.	166
Tableau 44: Test de corrélation bivariée entre les C_0 et les doses journalières initiales de la gentamicine.	167

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 45: Relation entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients	168
Tableau 46; Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.	168
Tableau 47 : Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine.	168
Tableau 48: Test de corrélation bivariée entre les C_{max} de la gentamicine et l'âge des patients	169
Tableau 49: Test de corrélation bivariée entre les C_{max} de la gentamicine et le poids des patients.	170
Tableau 50: Variation des C_{max} en fonction de la dose journalière de la gentamicine.	171
Tableau 51: Test de corrélation bivariée entre les C_{max} et les doses journalières de la gentamicine.	172
Tableau 52: Test de corrélation bivariée entre les C_{max} de la gentamicine et la clairance de la créatinine.	173
Tableau 53 : Test de corrélation bivariée entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et le poids des patients.	174
Tableau 54 : Test de corrélation bivariée entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients	174
Tableau 55: Mode d'administration de la gentamicine avant et après intervention pharmaceutique	179
Tableau 56: Moyenne des posologies de la gentamicine avant et après adaptation.	180
Tableau 57: Moyenne des C_{max} avant et après adaptation posologique.	181
Tableau 58: Tableau récapitulatif des résultats de C_{max} et C_{max}/CMI avant et après adaptation posologique	182
Tableau 59: Test de corrélation bivariée entre les nouveaux ratio C_{max}/CMI après adaptation posologique de la gentamicine et le poids des patients.	183
Tableau 60 : Test de corrélation bivariée entre les C_{max}/CMI après adaptation posologique de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.	184

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 61 : Test de corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ après adaptation posologique de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.	185
Tableau 62: L'âge moyen des patients sous vancomycine.	186
Tableau 63: Le poids moyen des patients sous vancomycine.....	187
Tableau 64: Durée d'hospitalisation des patients sous vancomycine	189
Tableau 65: CMI de la vancomycine (en mg/l) des germes pathogènes isolés.	195
Tableau 66: Paramètres biologiques des patients sous vancomycine	195
Tableau 67: Répartition des patients traités par la vancomycine selon l'état de leur fonction rénale.	196
Tableau 68: Moyenne de doses journalière de la vancomycine en mg et en mg/Kg.	197
Tableau 69 : Fourchettes de doses de vancomycine administrée en mg.	197
Tableau 70: Moyenne de la durée de traitement par la vancomycine	198
Tableau 71: La moyenne des concentrations C_0 de la vancomycine.	200
Tableau 72: Répartition des C_0 de la vancomycine selon le type d'infection	201
Tableau 73: Répartition des C_{ss} de la vancomycine selon le type d'infection.....	203
Tableau 74 : Tableau récapitulatif des valeurs des AUC et le quotient AUC/CMI.....	204
Tableau 75: Moyennes des AUC et des AUC/ CMI calculés.....	204
Tableau 76: Test de corrélation bivariée entre les doses journalières de la vancomycine et le poids des patients.....	206
Tableau 77: Test de corrélation bivariée entre les doses journalières de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients.....	207
Tableau 78: Relation entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients	208
Tableau 79 : Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients	208
Tableau 80: Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients	209
Tableau 81: Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la vancomycine et le poids des patients	210
Tableau 82: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la vancomycine et le poids des patients	210

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 83: Relation entre les C_0 et les doses journalière de la vancomycine.....	211
Tableau 84: Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la vancomycine et les doses journalières de la vancomycine.	211
Tableau 85: Test de corrélation bivariée entre les C_0 et les doses journalières initiales de la vancomycine.	211
Tableau 86: Relation entre les C_0 de la vancomycine et le stade de l'insuffisance rénale.....	212
Tableau 87: Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la vancomycine et le stade de l'insuffisance rénale.	213
Tableau 88 : Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la vancomycine et la clairance de la créatinine.....	213
Tableau 89: Test de corrélation bivariée entre les C_{ss} de la vancomycine et l'âge des patients	214
Tableau 90: Test de corrélation bivariée entre les C_{ss} de la vancomycine et le poids des patients.	215
Tableau 91: Variation des C_{ss} en fonction de la dose journalière de la vancomycine	216
Tableau 92: Test de corrélation bivariée entre les C_{ss} et les doses journalières de la vancomycine.	217
Tableau 93: Relation entre les C_{ss} de la vancomycine et le stade de l'insuffisance rénale....	217
Tableau 94: Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_{ss} de la vancomycine et le stade de l'insuffisance rénale	218
Tableau 95: Test de corrélation bivariée entre les C_{ss} de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients.....	218
Tableau 96: Test de corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI de la vancomycine et le poids des patients.....	220
Tableau 97: Test de corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients.....	221
Tableau 98: Les moyennes des doses journalières par intervalle du quotient AUC/ CMI.....	222
Tableau 99: Test de corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI et les doses journalières de la vancomycine	222

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 100: Test de corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI et les C_0 de la vancomycine.	223
Tableau 101: Test de corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI et les C_{ss} de la vancomycine.	224
Tableau 102: Moyenne de posologies de la vancomycine avant et après adaptation	229
Tableau 103: Moyenne des C_0 et C_{ss} avant et après adaptation posologique de la vancomycine	230
Tableau 104: Tableau récapitulatif des résultats de C_0 , C_{ss} de la vancomycine et le quotient AUC/CMI avant et après adaptation posologique.....	232
Tableau 105:Test de corrélation bivariée entre les nouveaux ratio AUC/CMI et les C_0 de la vancomycine après adaptation posologique.....	233
Tableau 106: Comparaison de l'Age moyen et le poids moyen des patients sous vancomycine entre différentes études	263

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE I: Fiche du suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques.....	316
ANNEXE II: Fiche d'intervention pharmaceutique	318
ANNEXE III: Compte rendu du Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine...	319
ANNEXE IV: Compte rendu du Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine.	320
ANNEXE V: Rapports de microbiologie	321
ANNEXE VI; Fiche technique du réactif de la gentamicine.....	324
ANNEXE VII: Fiche technique du calibrateur du réactif de la gentamicine	328
ANNEXE VIII : Fiche technique du réactif de la vancomycine.....	329
ANNEXE IX: Fiche technique du calibrateur du réactif de la vancomycine.....	332



INTRODUCTION

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la modélisation
thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA





INTRODUCTION

Au cours des cinquante dernières années, les antibiotiques ont joué un rôle crucial dans la lutte contre de nombreuses maladies et infections, et leur développement a révolutionné le traitement des maladies infectieuses. Cependant, suite à leur utilisation intensive, nous sommes désormais confrontés à une période plus critique. Les bactéries ont élaboré des mécanismes de résistance contre les molécules antibiotiques.

Malheureusement au cours des dernières années, il a été observé une augmentation significative, tant en milieu hospitalier qu'en milieu communautaire, de la fréquence et de l'ampleur des infections causées par des bactéries résistantes, ce qui constitue rapidement un problème de santé mondial. Les personnes hospitalisées sont particulièrement vulnérables à la transmission de ces bactéries résistantes. On estime que 60 % des infections nosocomiales à l'échelle mondiale sont provoquées par des bactéries résistantes. [1–3] En Europe, selon les évaluations du Centre européen de contrôle et de prévention des maladies (ECDC), environ 33 000 décès sont attribués chaque année à des infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques. [4,5]

De plus, l'émergence des infections nosocomiales contribue de manière considérable à la morbidité et à la mortalité au sein des établissements de santé. Ces infections nosocomiales prennent de plus en plus d'importance en tant que problème de santé publique, avec des conséquences économiques et humaines croissantes. En effet, cela est dû à la surpopulation dans les établissements de santé, à l'augmentation de la fréquence des déficits immunitaires et à l'accroissement de la résistance bactérienne aux agents anti-infectieux. [6,7]

Une enquête de prévalence réalisée pour l'OMS dans 55 hôpitaux de 14 pays a montré qu'en moyenne, 8,7 % des patients hospitalisés étaient touchés par une infection nosocomiale [8]. En Algérie, la prévalence des infections nosocomiales était de 9.8 % en 2005 [9].



INTRODUCTION

La prise en charge de ces infections est basée sur des recommandations prenant en compte les micro-organismes les plus couramment impliqués dans les traitements empiriques ou identifiés pour les traitements ciblés [10,11].

Le but du traitement anti-infectieux est de choisir un médicament efficace et sélectif contre les agents pathogènes les plus probables, tout en minimisant les effets indésirables et la résistance.

Les bactéries à l'origine de plus de la moitié des cas d'infections nosocomiales sont principalement le *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa* en tant que BGN [12].

Le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) est l'agent d'infections associées aux soins probablement prédominant parmi les agents d'infections nosocomiales. Fréquemment, le plus impliqué dans les bactériémies, les infections de site chirurgical et d'un nombre considérable de pneumonies nosocomiales. Les infections à SARM sont associées à une morbidité et à une mortalité préoccupante, ainsi qu'à des coûts non négligeables [13].

La vancomycine demeure encore le traitement de première intention de ces infections et aucune supériorité n'ayant pu être clairement démontrée avec tout autre antibiotique.[7]

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides à usage hospitalier, utilisé dans le traitement des infections sévères à germes à Gram positif multi résistants (SARM, Entérocoques et Streptocoques bêtalactamines résistants), et le traitement des infections à germes sensibles chez les patients allergiques aux bêtalactamines. [14,15]

Cependant, la vancomycine peut entraîner une néphrotoxicité réversible, qui a été rapportée chez 5 à 7 % des patients recevant de la vancomycine en monothérapie [16].

INTRODUCTION

La néphrotoxicité de la vancomycine peut augmenter jusqu'à 35 % lorsqu'elle est associée à des, ainsi que chez des sujets âgés [17]. L'ototoxicité bien que rare (moins de 2 %), peut survenir à des doses élevées de vancomycine [16].

Quant à la gentamicine appartenant à la famille des aminoglycosides, qui restent les antibiotiques les plus prescrits à l'hôpital en prophylaxie ou pour le traitement des infections graves à bactérie gram négatif.

La gentamicine garde une place dans le traitement des infections nosocomiales en raison de la possibilité d'une administration unique quotidienne et de l'évaluation des bénéfices d'une association avec une bêtalactamine lorsque certains bacilles à Gram négatif sont impliqués (*Pseudomonas aeruginosa*, Entérobactérie, Citrobacter..), ainsi que dans le cadre du traitement des endocardites à streptocoque, entérocoque ou staphylocoque Meticilline-sensible [18].

Cet antibiotique présente des effets indésirables essentiellement rénaux (habituellement réversibles), auditifs et vestibulaires (souvent irréversibles). [19].

Les risques de survenue de la néphrotoxicité et l'ototoxicité augmentent pour les durées de traitement supérieures à 5-7 jours, même chez le sujet sain. La néphrotoxicité est majorée chez l'insuffisant rénal, chez les personnes prédisposées génétiquement et lors d'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques (vancomycine et Amphotéricine B) [20].

La vancomycine et la gentamicine sont caractérisées par des propriétés pharmacocinétiques spécifiques, notamment une marge thérapeutique étroite et un risque potentiel de toxicité. Cela signifie que les concentrations plasmatiques de ces médicaments sont étroitement liées à leur efficacité dans le traitement des infections ainsi qu'à leur toxicité. De plus, il existe une importante variabilité interindividuelle dans la pharmacocinétique de ces médicaments, se traduisant par des variations significatives des concentrations sanguines entre les patients. Pour la gentamicine, il existe également une variabilité intra-individuelle, ce qui signifie que les concentrations peuvent varier

INTRODUCTION

chez un même patient en fonction des variations de son état physiopathologique. En raison de ces facteurs, il est justifié d'effectuer un suivi thérapeutique pharmacologique spécifique.

Plusieurs études publiées ont montré la nécessité du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) pour les antibiotiques, notamment la vancomycine et la gentamicine.

Le STP qui, via le dosage de la concentration sérique et son interprétation en fonction de la situation clinique du patient, permet de maintenir une concentration adéquate de ces antibiotiques, contrôler leur sécurité et leur efficacité, en contribuant à optimiser les posologies et éviter la sélection des mutants résistants. Il permet aussi d'individualiser le traitement ce qui évite un échec microbiologique et/ou clinique lors de l'utilisation de posologies standard.

La prise en compte des différents paramètres prédictifs de l'efficacité des molécules utilisées, que sont les paramètres pharmacocinétiques (concentrations sériques résiduelles et maximales, ...) et pharmacodynamiques (bactéricidie temps ou concentration-dépendante, effet post-antibiotique...) est donc importante [21].

La concentration résiduelle (C_0) de la gentamicine renseigne essentiellement sur la toxicité rénale et auditive où un STP de routine est recommandé, avec adaptation posologique formelle. Quant à la concentration maximale C_{max} est prédictif de l'efficacité de cet antibiotique. [22]

Par ailleurs, l'efficacité de la vancomycine est évaluée par la concentration résiduelle C_0 en cas de perfusion courte répétée, alors que dans le cas d'une administration par perfusion continue, le paramètre à mesurer est la concentration à l'état d'équilibre C_{ss} . [23]

Il est primordial que les caractéristiques pharmacocinétiques de la gentamicine et de la vancomycine, ainsi que les modalités de leur utilisation soient en adéquation avec leur caractéristiques pharmacodynamiques (à savoir ses modalités de bactéricidie

INTRODUCTION

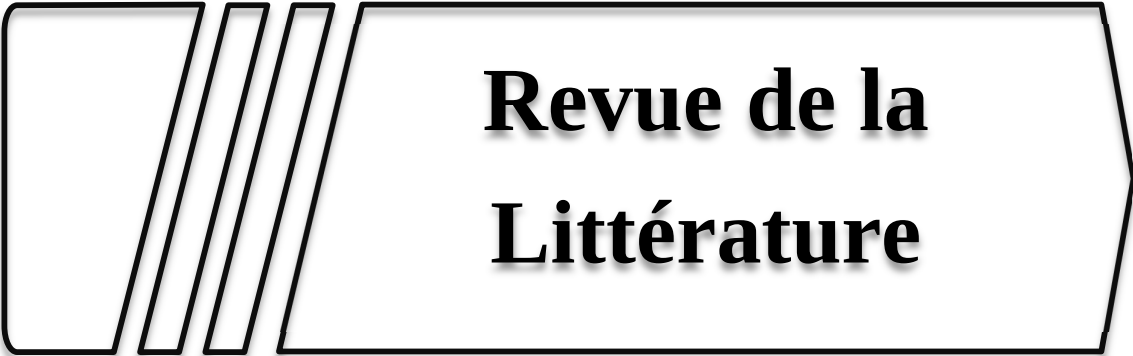
dynamique). Il importe donc de connaître les paramètres pharmacodynamiques prédictifs de leur efficacité bactérioclinique et de leur aptitude à prévenir l'émergence de résistance, et de connaître les valeurs pré-requises.

Comme la bactéricidie de la gentamicine est « concentration-dépendante », son efficacité sera d'autant plus rapide et intense que la concentration sera élevée. L'effet thérapeutique est maximal si le ratio C_{max}/CMI est ≥ 8 à 10 (la posologie utilisée doit permettre d'obtenir des pics de concentration plasmatique d'une valeur au moins égale à 8-10 fois la CMI [24,25]

Alors que la bactéricidie de la vancomycine est « temps-dépendante. Elle est corrélée au temps de contact entre l'antibiotique et la bactérie au-delà d'une concentration seuil supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Le ratio **AUC/CMI** est la pierre angulaire pour la réussite du traitement à la vancomycine qui doit être supérieur à 400. [26]

Dans le but de mettre en pratique une approche personnalisée basée sur l'évaluation PK/PD, notre étude a été réalisée afin de démontrer son impact sur nos patients. Nous avons commencé par évaluer l'utilisation en pratique courante de la vancomycine et de la gentamicine dans trois centres hospitaliers de la wilaya de Constantine et d'Annaba, dans des situations cliniques réelles.

Par la suite, nous avons mis en place la pratique du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) dans certains services critiques. Cette approche a impliqué l'intégration de la concentration minimale inhibitrice (CMI) dans le processus de suivi. Cela nous a permis de personnaliser la dose d'antibiothérapie en fonction de la sensibilité spécifique du germe isolé pour chaque patient. L'objectif était d'atteindre des concentrations cibles efficaces pour lutter contre l'infection, tout en minimisant les risques de toxicité associés et limitant l'émergence de mutants résistants.



Revue de la Littérature

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA



Chapitre I

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA

CHAPITRE I : LES MALADIES INFECTIEUSES

I. 1. Généralités sur les infections :

I.1.1. Définition :

L'infection est une réponse inflammatoire liée à la présence d'une agression d'un organisme par un agent pathogène : une bactérie, un virus, un parasite, levure ou leur toxine ou à l'invasion du tissu.[6,27]

I.1.2. Classification des maladies infectieuses :

Tableau 1: Classifications des maladies infectieuses [28,29]

INFECTIONS SELON LE SITE	INFECTIONS SELON LE PATHOGENE
- Infections buccales (dentaires et parodontales) - Les infections de la sphère ORL - Les infections pleuro-broncho-pulmonaires - Endocardites Myocardites, péricardites infectieuses - Les infections méningo-encéphalique - Infections intra-abdominales - Infections urinaires - Infections sexuellement transmissibles - Infections ostéoarticulaires - Infections cutanées - Infections oculaires	- Bactériennes - Virales - Parasitaires - Fongiques

I.2. Les infections nosocomiales :

I.2.1. Définition :

Les infections nosocomiales ont été initialement définies avec un objectif épidémiologique, pour la surveillance des infections. Mais elles sont aussi utilisées avec d'autres objectifs : médecine individuelle pour décider ou non d'un traitement antibiotique, et à visée médico-

légale ou d'indemnisation [8]. Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge. Lorsque que l'état infectieux au début de la prise en charge n'est pas connu précisément, un délai d'au moins 48 heures après l'admission à l'hôpital. Cette définition exclut les pathologies en incubation et présentes à l'admission. Ce délai est porté à 30 jours en cas d'intervention chirurgicale et à 1 an en cas de mise en place d'un matériel étranger (par exemple, prothèse orthopédique). Une infection associée à un geste invasif peut être considérée comme nosocomiale quel que soit son délai d'apparition, même très bref, après le geste (par exemple, bactériémie survenant dans les suites immédiates d'un cathétérisme). [30–32]

I.2.2. Localisation fréquentes des infections nosocomiales :

I.2.2.1 Infections urinaires :

Ce sont les infections nosocomiales les plus courantes (29,9%) [33]. 80 % des infections sont liées à un sondage vésical à demeure. Les infections urinaires sont associées à une plus faible morbidité que les autres infections nosocomiales, mais peuvent dans certains cas provoquer une bactériémie potentiellement mortelle Les bactéries responsables proviennent de la flore intestinale du patient, normale (*Escherichia coli*) ou acquise à l'hôpital (*Klebsiella* multirésistantes), suivie des entérocoques et des entérobactéries. [8,12]

I.2.2.2. Infections pulmonaires basses :

La fréquence des pneumopathies nosocomiales est d'environ 16.7% [33,34] Les pneumopathies nosocomiales s'observent chez plusieurs catégories de patients, principalement les patients sous ventilation artificielle dans les unités de soins intensifs, où leur taux atteint 3 % par jour. La pneumopathie associée à la ventilation assistée possède un taux de létalité élevé, bien que le risque attribuable soit difficile à déterminer du fait de l'importance des comorbidités. Les microorganismes colonisent l'estomac, les voies respiratoires supérieures et les bronches, et provoquent une infection pulmonaire

(pneumopathie). Les infections à Bacilles Gram négatif représentent près de 60% des bactéries isolées dans les infections respiratoires nosocomiales avec un accroissement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Les Cocci à Gram positif représentent 20 à 40% des cas.[8,12]

I.2.2.3. Infections du site opératoire :

Ces infections du site opératoire (ISO) représente 13,5% des infections nosocomiales [33]. L'infection du site opératoire, dont la fréquence dépend du type d'intervention chirurgicale (digestive, orthopédique ou autre), du mode de prise en charge (intervention urgente ou programmée) et des caractéristiques du patient, survient dans un délai variable après l'intervention, fréquemment après la sortie du patient de l'établissement [35,36]

I.2.2.4. Bactériémies :

Les bactériémies ne représentent qu'une faible proportion des infections nosocomiales (environ 5 %) mais possèdent un taux de létalité élevé – plus de 50 % pour certains micro-organismes. Leur incidence est en augmentation. Parmi les micro-organismes identifiés, *Escherichia coli* (20,5 %), *S. aureus* (18,1 %) et les staphylocoques à coagulase négative (14,5 %) représentent à eux seuls plus de la moitié (53,1 %) des germes identifiés. Les espèces du genre *Staphylococcus* (*aureus* et à coagulase négative) étaient impliquées dans 64,8% des bactériémies nosocomiales liées à une infection sur cathéter. L'infection peut se développer au point d'insertion cutané d'un dispositif intravasculaire ou sur le trajet sous-cutané d'un cathéter (infection du tunnel). L'infection prend sa source dans la flore cutanée résiduelle ou temporaire. Les principaux facteurs de risque sont la durée du cathétérisme, le niveau d'asepsie lors de l'insertion, et les soins continus une fois le cathéter en place.[8,36]

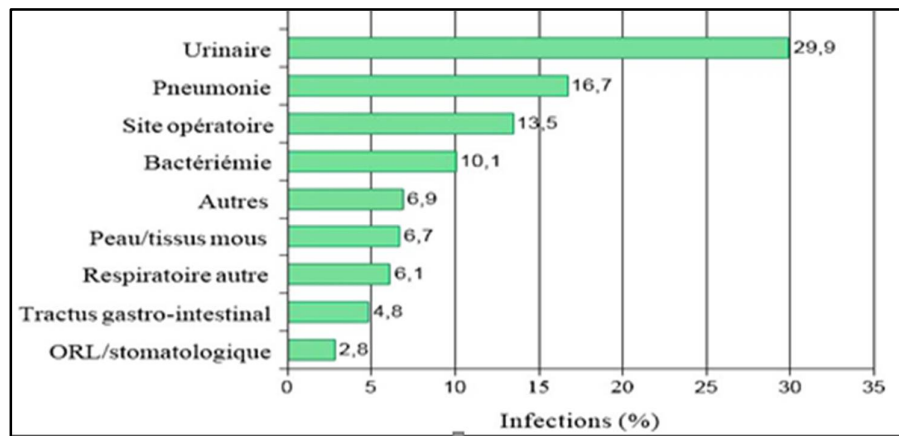


Figure 1: Part relative des principaux sites infectieux [8]

I.2.2.5. Autres infections nosocomiales :

Les infections décrites plus haut sont les quatre types les plus fréquents et les plus importants d'infections nosocomiales, mais il existe de nombreux autres sites potentiels d'infection, par exemple :

- Infections de la peau et des tissus mous : les plaies ouvertes (ulcères, brûlures, escarres) favorisent la colonisation bactérienne et peuvent conduire à une infection généralisée ;
- La gastro-entérite est l'infection nosocomiale la plus fréquente chez l'enfant, avec un rotavirus comme principal agent pathogène. Dans les pays développés, *Clostridium difficile* est la cause principale des gastro-entérites nosocomiales chez l'adulte ;
- Sinusites, autres infections de la sphère ORL, infections de l'œil et de la conjonctive
- Endométrite et autres infections de l'appareil génital après l'accouchement ;
- Méningites purulentes et méningoencéphalites graves ; Grippe sévère ;
- Les infections sévères de la peau et des parties molles. [8,37–39]

I.2.3. Epidémiologie des infections nosocomiales

L'infection nosocomiale affecte un grand nombre de patients dans le monde, augmentant considérablement le taux de mortalité et les pertes financières. Selon l'estimation rapportée de l'OMS, environ 15 % de tous les patients hospitalisés souffrent de ces infections. [13,29]

I.2.3.1. Indicateurs épidémiologiques :

I.2.3.1.1. Taux d'incidence :

Ces infections sont responsables de 4 à 56 % de toutes les causes de décès avec un taux d'incidence de 75 % en Asie du Sud-Est et en Afrique subsaharienne. L'incidence est assez élevée dans les pays à revenu élevé, c'est-à-dire entre 3,5% et 12% alors qu'elle varie entre 5,7% et 19,1% dans les pays à revenu intermédiaire et faible. La fréquence globale des infections dans les pays à faible revenu est trois fois plus élevée que dans les pays à revenu élevé.[29]

I.2.3.1.2. Prévalence en Algérie :

Selon une enquête qui a été réalisée sur 1628 patients hospitalisés dans quatre établissements algériens, le taux de prévalence des patients infectés était de 6,3 %.

Les services de réanimation étaient ceux qui présentaient le taux de prévalence le plus élevé (24,8 %), suivis des services de pédiatrie (11,3 %). Les services chirurgicaux, la gynécologie-obstétrique et les services médicaux avaient des taux de prévalence de 8,0 %, 7,7 % et 7,6 % respectivement.

La durée moyenne de séjour entre l'admission et l'infection était de 24,1 jours. La durée moyenne de séjour était significativement plus élevée ($p < 0,001$) chez les patients infectés (24,6 jours) par rapport aux patients non infectés (14,5 jours). [40]

D'après l'OMS et les autres études ont également montré que la prévalence maximale des infections nosocomiales s'observe dans les unités de soins intensifs et dans les services de chirurgie d'urgence et d'orthopédie. [33]

I.2.4. Transmission des infections nosocomiales :

I.2.4.1. Multiplicité des origines :

Ces infections peuvent être directement liées aux soins (par exemple l'infection sur cathéter) ou simplement survenir lors de l'hospitalisation indépendamment de tout acte médical (par exemple une épidémie de grippe). Il existe plusieurs types d'infections nosocomiales :

- Les infections d'origine « endogène » : le malade s'infecte avec ses propres microorganismes, à la faveur d'un acte invasif et/ou en raison d'une fragilité particulière.[30,36]
- Les infections d'origine « exogène » : il peut s'agir :

→ Transmission depuis l'environnement :

Un environnement insalubre est la meilleure source pour que l'organisme pathogène prévale. L'air, l'eau et la nourriture peuvent être contaminés et transmis aux patients dans le cadre de la prestation de soins de santé.

→ Transmission du personnel :

Soit d'infections croisées, transmises d'un malade à l'autre par les mains ou les instruments de travail du personnel médical ou paramédical.

→ Gestion des déchets hospitaliers :

Les déchets des hôpitaux peuvent agir comme un réservoir potentiel d'agents pathogènes qui nécessitent une manipulation appropriée. 10 à 25 % des déchets générés par les établissements de santé sont qualifiés de dangereux.[29,30]

I.2.4.2. Mécanisme de transmission :

Il existe plusieurs types d'infections nosocomiales relevant de modes de transmission différents :

- Le malade s'infecte avec ses propres micro-organismes, à la faveur d'un acte invasif ou par transmission aérienne ou manuportée de virus hautement transmissibles
- La réactivation d'une infection latente chez des patients immunodéprimés (11)

- Les micro-organismes ont pour origine les autres malades (transmission croisée entre malades ou par les mains ou matériels des personnels), les personnels, ou la contamination de l'environnement hospitalier (eau, air, équipements, alimentation ..).[30]

I.2.5. Facteurs de risques d'acquisition des infections nosocomiales :

Un facteur de risque fait référence à un aspect des habitudes personnelles ou à une exposition environnementale, qui est associé à une probabilité accrue de survenue d'une maladie ; comme on peut en général modifier les facteurs de risque.[36]

I.2.5.1. Intrinsèques :

I.2.5.1.1. Age :

Son âge et sa pathologie : sont particulièrement réceptifs les personnes âgées.

Les nouveaux nés, en particulier les prématurés. [30]

I.2.5.1.2. Sexe :

Concernant les infections nosocomiales urinaires (IUN), le risque est deux fois plus élevé chez la femme, alors que le risque de bactériémie est plus élevé chez l'homme.

- Maladie Chronique et Déficit immunitaire
- Les polytraumatisés et les grands brûlés [30]
- Obésité : Le surpoids et l'obésité entraînent de graves conséquences pour la santé et augmente le risque d'acquisition d'IN, parmi ces conséquences: Des maladies cardiovasculaires, qui sont la première cause de décès dans le monde, De l'hypertension artérielle.[41,42]

I.2.5.2. Extrinsèques :

- Chimiothérapie
- Radiothérapie [43]
- Actes invasifs
- Les dispositifs invasifs, tels que les tubes intubation, les cathéters, les drains chirurgicaux et les tubes trachéostomie, tous passent outre les mécanismes de défense naturels du patient et offrent une voie facile pour infection. Plus un dispositif reste en place, plus le risque d'infection n'est grand. [30,44]

I.2.6. Les germes incriminés dans les infections nosocomiales :

Des agents pathogènes très divers peuvent être à l'origine d'infections nosocomiales. Mais les bactéries sont les plus couramment impliquées. [45]

I.2.6.1. Les entérocoques :

Deux espèces sont majoritairement isolées chez l'homme, *Enterococcus faecalis* (85%) et *Enterococcus faecium* (10%). L'identification de l'espèce est nécessaire dans les infections sévères puisque ces entérocoques nosocomiaux sont devenus plus résistants, notamment à la gentamicine et, en tout cas pour *Enterococcus faecium*, aux pénicillines et aux glycopeptides « vancomycine».[46]

I.2.6.2. *Pseudomonas aeruginosa* :

Est un bacille à Gram négatif aérobic strict et non fermentaire de toute première importance dans l'étiologie des infections nosocomiales, surtout dans les services de soins intensifs. [47] Les infections à *P. aeruginosa*, de par leur fréquence, présentent un intérêt tout particulier en réanimation. La ticarcilline, la ceftazidime et l'imipénème avec les aminosides et les fluoroquinolones sont les pierres angulaires du traitement antibiotique. [48]

I.2.6.3. Clostridium difficile

Est un BGP anaérobie sporulé. Il est la première cause de diarrhées infectieuses nosocomiales chez les adultes. La virulence des souches repose sur la sécrétion de deux toxines : toxine A [TcdA] et toxine B [TcdB].[49]

I.2.6.4. Les staphylocoques :

Staphylocoque aureus fait partie des deux principales bactéries responsables d'infections associées aux soins. Le Staphylocoque aureus résistant à la méthicilline (SARM) est généralement retrouvé dans les infections nosocomiales, il est retrouvé de façon préférentielle dans les infections du site opératoire ou bactériémies à point de départ du cathéter, mais aussi dans les infections pulmonaires. Les souches de SARM sont par définition résistantes à l'oxacilline (par modification des PLP) et donc également résistantes à toutes les autres β -lactamines. Elles sont fréquemment résistantes aux autres antibiotiques anti-staphylococciques par des mécanismes différents souvent associés (macrolides et fluoroquinolones en particulier). Dans ce cas, les antibiotiques de référence sont les glycopeptides. Plus récemment, des SARM de sensibilité diminuée aux glycopeptides ont fait leur apparition.[7]

Le délai moyen d'acquisition d'une infection à SARM, défini par le délai entre l'admission et le jour de la première culture positive lors d'un prélèvement à visée diagnostique, est d'environ 17 jours. Qu'il soit d'origine communautaire ou nosocomiale, le SARM peut être responsable de phénomènes épidémiques importants. [48]

I.2.6.5. Les entérobactéries :

L'émergence d'entérobactéries résistantes à l'ensemble des molécules de la classe des β -lactamines, en particulier aux carbapénèmes (EPC), est un risque de santé publique majeur, comme l'ont démontré les récentes épidémies hospitalières recensées. [48]

I.2.7. Traitement des infections nosocomiales :

I.2.7.1. Définition de l'antibiotique (ATB) :

Toute substance chimique, naturelle ou de synthèse, à coefficient chimio-thérapeutique élevé dont l'activité se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux, à l'égard des microorganismes. ils ont la propriété d'interférer directement avec leur prolifération à des concentration tolérées par l'hôte .[6,50]

I.2.7.2. Classification des antibiotiques :

Plusieurs bases de classification ont été proposés, selon la structure biochimique proche, mécanisme d'action voisins, les propriétés pharmacologiques voisines et selon la toxicité analogue. La classification suivante est la plus fréquemment rencontrée :

- Bêtalactamines : pénames, céphèmes, carbapénème et monobactame
- Glycopeptides : vancomycine ;
- Aminosides : streptomycine, gentamicine, etc. ;
- Chloramphénicol et thiamphénicol ;
- Cycline : Tétracyclines, Doxycycline, etc. ;
- Lincosamides : Lincosamide et Clindamycine
- Macrolides et apparentés : érythromycine, oléandomycine, etc. ;
- Polypeptides cycliques : Polymyxines ;
- Rifamycines : rifampicine.
- Sulfamide : Sulfamides et triméthoprim
- Antibiotiques divers : Fosfomycine, acide Fusidique, etc. [28,51]

I.2.7.2.1. Carbapénèmes :

Les carbapénèmes sont des β -lactamines qui possèdent une activité in vitro très large, comprenant les bactéries aérobies et anaérobies à Gram négatif et à Gram positif à l'exclusion des staphylocoques résistants à la méticilline et d'Enterococcus faecium.

Le spectre antibactérien de l'Ertapénème est plus étroit puisqu'il ne comprend pas les bacilles à Gram négatif (BGN) non fermentant et les entérocoques. Il n'est donc pas adapté au traitement probabiliste des infections nosocomiales sévères, contrairement aux autres carbapénèmes.[52]

I.2.7.2.2. Lincosamides et Streptogramines :

Les lincosamides (Lincomycine et Clindamycine) et les streptogramines (Pristinamycine et quinupristine-dalfopristine) sont des antibiotiques à spectre étroit. La clindamycine est surtout utilisée pour son activité contre les anaérobies, les staphylocoques et les streptocoques b-hémolytiques. La pristinamycine s'administre per os. Son usage a été longtemps limité aux infections des parties molles à staphylocoques. Son activité contre les streptocoques b-hémolytiques est mise à profit dans le traitement des infections cutanées dues à ces germes.[53]

I.2.7.2.3. Aminoglycosides :

Les aminosides, du fait de leur large spectre, restent une classe thérapeutique indispensable. Leurs propriétés antibactériennes, leur rapidité d'action et leur vitesse de bactéricide en font une classe de choix en association, notamment dans les infections graves ou dues à des bactéries possédant de nombreux mécanismes de résistance (*Pseudomonas aeruginosa*). Leur utilisation en probabiliste permet l'élargissement du spectre bactérien, ce qui en fait leur principale indication. Au regard de leur activité, il semble important de privilégier en probabiliste l'Amikacine dans le traitement des infections nosocomiales suspectées à bacille à Gram négatif.

La Tobramycine semble avoir la meilleure activité intrinsèque sur l'espèce *P. aeruginosa* et la Gentamicine sur les bactéries Cocci à Gram positif. [54]

I.2.7.2.4. Glycopeptides :

Les glycopeptides constituent une famille d'antibiotiques dont les deux représentants disponibles en médecine humaine sont la Vancomycine et la Teicoplanine. Ils sont bactéricides mais cette bactéricide est lente et temps-dépendante. Non absorbés par voie orale, ils sont

exclusivement utilisés par voie parentérale pour les infections systémiques. Leur spectre d'action étroit est dirigé contre les bactéries à Gram positif. Ils sont réservés aux traitements des infections graves documentées à des bactéries à Gram positif résistantes aux β -lactamines ou chez des patients allergiques aux β -lactamines. Les limites de la vancomycine sont la tolérance et la bactéricide lente. La teicoplanine semble moins toxique mais plus coûteuse. [55]

I.2.8. Échec de l'antibiothérapie :

Définir l'échec de l'antibiothérapie est complexe et nécessite habituellement de déterminer les éléments du syndrome infectieux dont la persistance doit faire évoquer un échec du traitement, et le délai au-delà duquel leur persistance est anormale.

Néanmoins, en particulier pour des situations complexes comme celles rencontrées en réanimation, nombre de ces critères restant de sensibilité et de spécificité médiocres, laissant au jugement clinique une grande importance :

- Faux échecs : diagnostique initial erroné, pathologie associée (infectieuse ou non-infectieuse) non influencée par le traitement, allergie médicamenteuse.
- Échecs liés à l'antibiotique : Diagnostic initial erroné (infection de diagnostic incorrect ou fièvre non infectieuse) documentation initiale incorrecte Pathologie associée non influencée par le traitement, Allergie médicamenteuse : Fièvre aux beta-lactames (8%) paramètres pharmacodynamiques, diffusion insuffisante, inactivation, voie d'administration inadaptée, délai d'instauration, Durée de traitement inadaptée (trop courte : endocardite, bactériémie SARM).
- Échecs liés à l'hôte : patient immunodéprimé, prise en charge trop tard (état trop grave).
- Échecs liés aux bactéries : erreur d'identification du pathogène (infection non bactérienne, erreur de laboratoire ou d'interprétation d'un résultat microbiologique), acquisition de résistance en cours de traitement (bactéricide insuffisante, effet inoculum, bactéries quiescentes).
- Échecs liés au site : rétention purulente non drainée, présence de matériel étranger, localisations secondaires, Diffusion de l'AB au niveau du site.[56,57]



Chapitre II

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA



CHAPITRE II : PHARMACOLOGIE DE LA VANCOMYCINE

II.1. Généralités :

II.1.1. Origine chimique :

Découverte en 1956, La vancomycine est naturellement produite par le micro-organisme *Streptomyces orientalis*, isolé dans une boue du Mississippi. [58–60]

Dès son introduction en clinique en 1958, la vancomycine fût considérablement employée, toutefois ; cette première période rapidement tempérée suite aux problèmes d'intolérance qu'elle présentait et à la découverte des pénicillines M. Peu après, tirant profit de nouvelles techniques de purification et de l'émergence de souches de staphylocoques résistants aux β -lactamines, elle connût une recrudescence devenant l'antibiotique majeur des infections à bactéries à Gram positif résistantes aux β -lactamines et aux autres antibiotiques anti staphylococciques.[59,60]

II.1.2. Structure chimique :

La vancomycine est un heptapeptide linéaire, contenant un disaccharide composé d'une molécule de glucose et de glucosamine et des acides aminés résiduels (bêta hydroxy chloro-tyrosine, phényl glycine N-méthyl-leucine et l'acide aspartique). [60,61]

La Vancomycine-base : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$ possède un Poids moléculaire (PM) de 1449 g/mole, et son sel le Chlorhydrate de vancomycine : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, HCL, ayant un PM de 1486 g/mole. Le poids moléculaire de la vancomycine est bien plus élevé que celui des autres molécules antibiotiques comme les β -lactamines et les aminosides.[60]

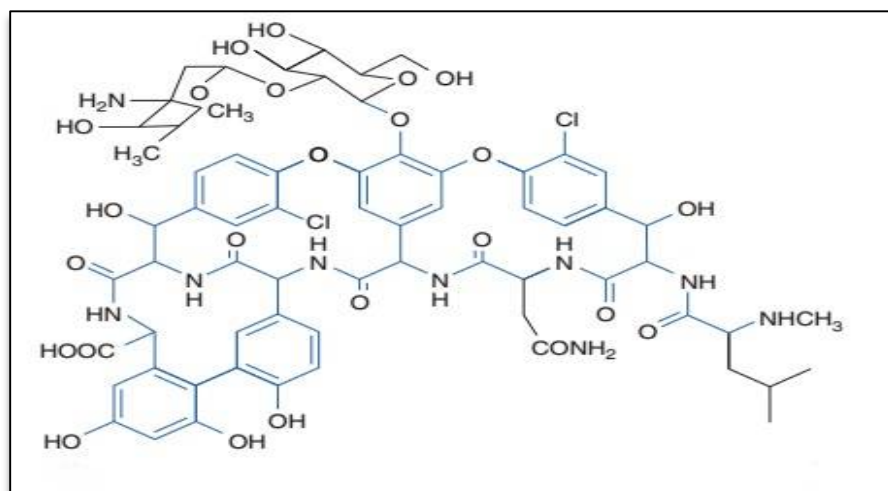


Figure 2: Structure chimique de la vancomycine [60]

La vancomycine possède deux propriétés chimiques remarquables, expliquée par la présence de ces nombreuses fonctions et groupes ionisables. Ces propriétés sont 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-amino.[62]

II.1.3. Propriétés physicochimiques :

De par sa grande polarité, la vancomycine est commercialisée sous forme de lyophilisat de chlorhydrate de vancomycine pour usage parentéral intraveineux, mais elle est irritante pour les veines, et elle inutilisable par voie intramusculaire. [60]

La vancomycine est très soluble dans l'eau. Le chlorhydrate de vancomycine est hydrosoluble au pH de reconstitution (pH = 4), alors que sa solubilité diminue lorsque le pH tend vers la neutralité. La vancomycine est soluble en pH alcalin mais ce dernier lui confère une instabilité en solution. Les solvants recommandés pour la reconstitution ou la dilution de la vancomycine sont le chlorure de sodium 0,9 %, ou le sérum glucosé à 5% (isotonique).[62]

La vancomycine présente des incompatibilités ou des pertes d'activités lorsqu'elle est injectée avec d'autres molécules telles l'adrénaline, les barbituriques, bicarbonate de sodium, l'héparine, le chloramphénicol.[63]

II.2. Pharmacocinétique :

II.2.1. Absorption :

Administré par voie orale, la vancomycine est très peu résorbée par le tractus gastro-intestinal. Cependant, en cas d'entéocolite, il y a possibilité de résorption avec passage systémique : des concentrations sériques de 20 mg/l pour une dose de 2 g/j ont été rapportées. Sa biodisponibilité est toutefois inférieure à 5 %.

Elle doit être administrée par voie intraveineuse pour le traitement des infections systémiques. Elle est généralement administrée en perfusion intraveineuse lente (30 minutes). L'administration par perfusion continue sur 24 heures présente l'avantage de concentrations stables dans le temps. [58,60,64]

II.2.2. Distribution :

La vancomycine se distribue selon un modèle multicompartimental complexe. Elle présente une phase de distribution relativement lente à cause de sa faible liposolubilité, avec une demi-vie oscillant de 30 minutes à 90 minutes. Elle se fait principalement dans l'espace extracellulaire. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 55 %. Ainsi, le volume de distribution de la vancomycine est faible (0,3 à 0,43 l/kg) chez les patients ayant une fonction rénale normale. [60,65]

Après administration par voie IV, les concentrations sériques de la vancomycine au pic sont proportionnelles à la dose perfusée.[62]

La diffusion tissulaire de la vancomycine est variable, et peut être affecté par l'inflammation et l'état de la maladie. Elle est moyenne à bonne dans les séreuses (pleural, synovial, péritonéal et péricardique) (40 % à 70 % des taux sériques). [58,66]

La pénétration de la vancomycine dans le LCR de patients présentant des méninges saines est presque nulle (plage de 0 à 3,45 mg/l). Elle atteint 6.4 - 11.1 mg/l et des rapports LCR/sérum de 0,36 à 0,48 en cas d'inflammation des méninges. (Concentration de 10 à 20 % des concentrations sériques). [26,66]

Dans le tissu pulmonaire, le taux de pénétration de la vancomycine est très variable allant de 5 à 41 % des concentrations sériques de la vancomycine, chez les volontaires sains et patients. [66]

Dans la peau saine et les tissus mous, la pénétration tissulaire est de 10 à 30 %. La diffusion cutanée est significativement plus faible pour les patients diabétiques (0.01 à 0.45 mg/l) par rapport non diabétiques (0.46-0.96 mg/l). [66]

II.2.3. Métabolisme et excrétion :

Le métabolisme de la vancomycine n'est pas connu et est a priori faible. Son excrétion est majoritairement urinaire sous forme inchangée (80 à 90 % de la dose administrée), essentiellement par filtration glomérulaire (La concentration urinaire est élevée : 100 à 500 mg/l). [14]

La demi-vie d'élimination de la vancomycine est en moyenne de 6 heures, elle est soumise à une grande variation interindividuelle allant de 4 à 12 heures, et peut être prolongée à plus de 19 heures chez les insuffisants rénaux chroniques. En cas d'insuffisance rénale et également chez les sujets âgés, la posologie doit être adaptée à la clairance de la créatinine. [14,62,65]

Toutes les études publiées à ce jour, rapportent que la clairance de la vancomycine représente 70 à 80 % de la clairance de la créatinine. L'équation permettant le calcul de la clairance de la vancomycine. [67,68]

$$Cl_{\text{vanco}} (\text{ml/min/kg}) = 0.695(Cl_{\text{crea}} (\text{ml/min/kg})) + 0.05$$

Cl_{vanco} : clairance de la vancomycine

Cl_{crea} : clairance de la créatinine

Dans le cas de l'hémodialyse intermittente : [67]

- ✓ La vancomycine n'est pas significativement dialysable sur les membranes à basse perméabilité (cuprophane). La quantité de la vancomycine éliminée est inférieure à 10 % de la quantité totale pendant une période de dialyse de 3 à 4 heures.
- ✓ La vancomycine est significativement dialysable sur les membranes à haute perméabilité (polyacrylonitrile, polyméthylméthacrylate, etc.).

✓ La demi vie chez le dialysé est de 120 à 140 heures

Quant à l'administration par voie orale, une faible quantité est excrétée par la bile, la concentration dans les selles peut atteindre 4 g/l. [14]

II.2.4. Facteurs de variations pharmacocinétique de la vancomycine et terrains particuliers :

La pharmacocinétique de la vancomycine est affectée par une variabilité inter individuelle considérable, corrélée à son profil d'élimination rénale, notamment en ce qui concerne le temps de demi-vie et le volume de distribution, cette variabilité inter-individuelle s'accompagne d'une variabilité intra-individuelle. [69]

II.2.4.1. L'âge :

II.2.4.1.1. En pédiatrie :

Le nouveau-né présente une immaturité des fonctions d'élimination rénale. Ainsi, la demi-vie d'élimination de la vancomycine est augmentée chez les nouveau-nés par rapport aux enfants, y compris enfants de moins d'un an, eux-mêmes présentant une demi-vie plus courte que chez l'adulte. [70]

Le temps de la demi-vie d'élimination est d'environ 10 heures chez le prématuré et d'environ 7 heures chez le nouveau-né à terme. Elle diminue à 2 - 3 heures pendant les mois suivants. Pendant l'adolescence, la demi-vie se rapproche de la valeur adulte (4–8 heures).[71]

II.2.4.1.2. Les personnes âgées :

Chez le sujet âgé, la pharmacocinétique de la vancomycine est modifiée. Chez les sujets d'âge > 60 ans, l'excrétion de la vancomycine est habituellement ralentie, son temps de demi-vie est augmenté et sa clairance est plus faible. De ce fait, ils sont exposés à un risque accru d'ototoxicité et de néphrotoxicité. [62]

II.2.4.2. L'insuffisance rénale :

Il existe chez le patient insuffisant rénal de nombreuses variations physiopathologiques qui peuvent avoir des répercussions sur la pharmacocinétique de la vancomycine. On assiste principalement à une hypo albuminémie, entraînant une augmentation de la fraction libre de la vancomycine dans le compartiment sanguin. Donc, une quantité plus importante est disponible pour atteindre le site d'action et/ou pour diffuser dans des compartiments plus profonds de l'organisme. Ces variations du taux de liaison aux protéines plasmatiques vont avoir des répercussions les plus importantes sur la pharmacodynamie.

L'élimination de la vancomycine est très longue en raison de leur fonction rénale déficiente. [72,73]

II.2.4.3. L'obésité :

L'obésité induit des modifications de la cinétique des médicaments souvent complexes. Les obèses présentent un volume de distribution plus important et une demi-vie d'élimination plus rapide pour la vancomycine. Ces observations suggèrent que la posologie de la vancomycine chez l'obèse doit être adaptée au poids corporel réel. [70,74]

II.2.4.4. Les brûlures :

Les principales perturbations pharmacocinétiques chez les **patients brûlés** en phase initiale et les **patients de réanimation** concernent l'augmentation du volume de distribution avec une baisse de la concentration du médicament utilisé aux posologies habituelles. L'élévation du volume de distribution est liée à une augmentation de la perméabilité capillaire suite à la libération de nombreux médiateurs avec une hypovolémie, une hypo albuminémie (hémorragie, dilution, malnutrition, fuite urinaire ou cutanée par brûlure...) et la création d'un secteur interstitiel à forte pression oncotique.

Un deuxième paramètre pharmacocinétique à prendre en compte est la modification de la demi-vie d'élimination rénale, soit augmentée avec l'insuffisance rénale fonctionnelle et le risque d'accumulation (surdosage), soit réduite suite à des modifications hémodynamiques (sous-dosage). [75]

II.2.4.5. La dialyse :

Les effets de l'hémodialyse sur la cinétique de la vancomycine dépendent du type de la membrane utilisée.

La vancomycine est une grosse molécule avec un volume de distribution modéré et une liaison protéique modérée, ces caractéristiques conduisent à une faible élimination par hémodialyse standard. L'HD traditionnelle (membranes à extraction lente) n'élimine que 10 % ou moins de la quantité totale de la vancomycine plasmatique ; Le coefficient d'extraction peut atteindre 39- 55% pour les membranes à haute perméabilité.

Les concentrations post-dialyse devront être mesurées après l'effet rebond pour les patients dont l'hémodialyse utilise des membranes à haute performance pour juger si une supplémentation en vancomycine est nécessaire.

La vancomycine est donc dialysable ; Il est vraisemblable que les dialyseurs d'aujourd'hui soient plus performants et la clairance d'hémodialyse est de 96 à 158 ml/mn.

Inversement, l'hémofiltration augmente la clairance et donc diminue la demi-vie de la vancomycine. Son emploi se traduit par une réduction variable des concentrations plasmatiques dépendante du coefficient de partage de l'hémofiltre utilisé et du débit de l'ultrafiltrat. Elle requiert une adaptation de la posologie au vu des concentrations plasmatiques mesurées au moins 12 heures après la fin de la procédure. Elle peut constituer une méthode de détoxification en cas de surdosage accidentel. [76–78]

La dialyse péritonéale peut augmenter légèrement la clairance et donc diminuer la demi-vie apparente d'élimination de la vancomycine. Son utilisation justifie une surveillance accrue des concentrations plasmatiques de vancomycine.[79]

Une augmentation progressive ou effet rebond des concentrations plasmatiques de la vancomycine se produit après la séance de dialyse, il apparaît 4 à 6 heures, voire 12 h après la séance de dialyse et peut atteindre 90% des concentrations obtenues en pré-dialyse.[80]

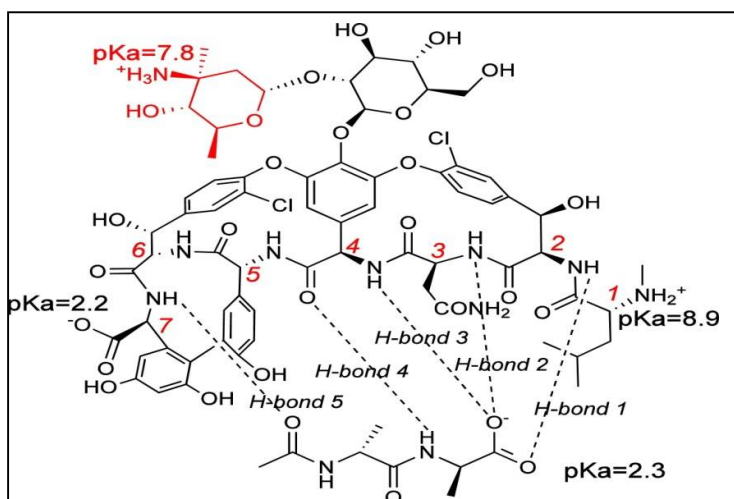
II.3. Pharmacodynamie :

II.3.1. Relation structure/activité :

L'activité antibactérienne de la vancomycine est initiée en se liant au peptide C terminal du précurseur du peptidoglycane lipide II. Cette activité repose sur la partie peptidique de la vancomycine, essentiellement l'acide aminé 2,3 et 4 à partir de l'acide N-terminal.

La configuration spatiale des acides aminés est importante quant à la liaison à son substrat : D-alanyl-D-alanine (D-ala-D-ala). La position qui nécessite le moins d'énergie de liaison est la configuration R, R, S, R des acides aminés 1, 2, 3 et 4 à partir de l'acide aminé N terminale

La fixation de la vancomycine sur son substrat se fait par l'intermédiaire de 5 ponts hydrogène. Les sucres comme la vancosamine interviennent dans la fixation au substrat. Le groupement NH_3^+ de la vancosamine permet la liaison au peptide. [61,81]



Les résidus de vancomycine sont numérotés de 1 à 7 à l'extrémité N-terminale. La vancosamine est en rouge. Les liaisons hydrogène spécifiques censées stabiliser le complexe sont indiquées par des lignes en pointillés.

Figure 3: L'interaction de la vancomycine avec l'analogue du lipide II Ac-D-Ala-D-Ala [81]

II.3.2. Mécanisme d'action :

La vancomycine exerce son action bactéricide par inhibition des dernières étapes de la synthèse du peptidoglycane de la paroi cellulaire de nombreuses bactéries Gram positif. [60]

La synthèse du peptidoglycane requiert trois étapes : la synthèse de précurseurs penta peptidiques dans le cytoplasme ; ces derniers sont fixés sur le transporteur lipidique (lipide II) qui permet leur translocation à la surface de la membrane cytoplasmique ; polymérisation des précurseurs par des réactions de transpeptidation et transglycosylation. [60,82]

La vancomycine agit sur la dernière étape de formation du peptidoglycane. Elle se fixe par l'intermédiaire de cinq liaisons hydrogène à l'extrémité peptidyl-D-alanyl-D-alanine terminal (D-Ala-D-Ala) du précurseur penta peptidique. [81]

La grande structure tridimensionnelle de la vancomycine lui permet de recouvrir le D-Ala-D-Ala terminal du précurseur penta peptidique. Cet encombrement stérique empêche l'action des carboxypeptidases et des transpeptidases qui ne peuvent plus exciser la D-alanine terminale du précurseur et assurer la liaison du D-alanyl subterminal au résidu du précurseur penta peptidique déjà polymérisé au sein du peptidoglycane.

Ce blocage stérique s'exerce sur deux types de précurseurs du peptidoglycane : le lipide II présent dans l'espace péri plasmique à la surface de la cellule et les précurseurs ayant des extrémités D-Ala-D-Ala libres. Le branchement du précurseur au peptidoglycane en cours d'élongation par les enzymes transpeptidases et transglycosylases est ainsi rendu impossible. À la différence des antibiotiques β -lactames et des autres inhibiteurs suicide, qui se lient à l'enzyme de façon covalente, la vancomycine fonctionne d'une manière unique, au lieu de se lier à une enzyme, elle se lie au substrat de manière non-covalente d'où l'appellation : « Antibiotique supramoléculaire ».[83]

La vancomycine est lentement bactéricide. Elle est rarement bactéricide au bout de 24 heures et ne le deviennent qu'après 48 heures de contact avec les bactéries, donc temps-dépendante c'est-à-dire que l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition pendant lequel la concentration est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Ainsi, l'activité bactéricide de la vancomycine est influencée par l'effet inoculum. [60] La vancomycine présente un effet post-antibiotique dont la durée est estimée à 2 heures.[58]

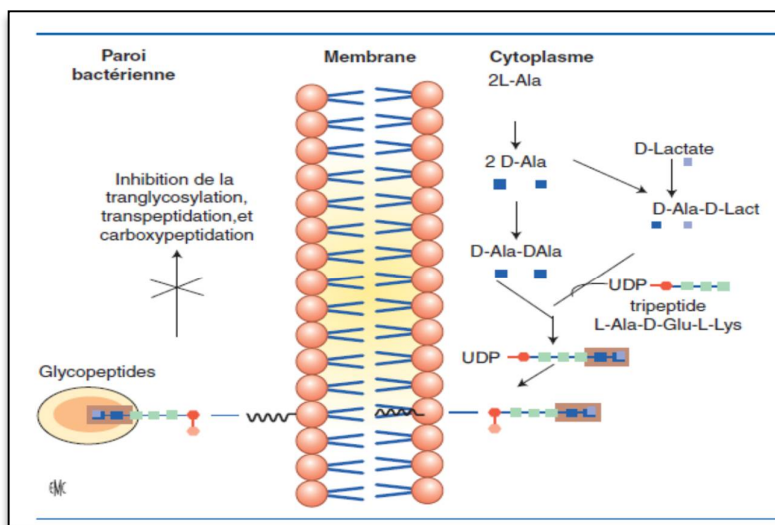


Figure 4: Biosynthèse du peptidoglycane et mécanisme d'action de la vancomycine [60]

II.3.3. Spectre d'activité :

La plupart des bactéries à Gram positif sont sensibles avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) généralement inférieures ou égales à 4 mg/l

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes $S \leq 4$ mg/l et $R > 16$ mg/l [58,84]

Tableau 2: Activité bactérienne et CMI de la vancomycine [58,85]

Bactéries à Gram positif	CMI ₉₀ Vancomycine (mg/l)
- S. Aureus méticillino-sensible	0,78-1
- S. Aureus méticillino-résistant	0,5-3
- Staphylocoque à coagulase negative méticillino-sensible	0,5-2
- Staphylocoques à coagulase negative méticillino-resistant	1-3
- Streptocoques	0,5-1
- Entérocoques	3-4

II.3.3.1. Espèces sensibles :

La vancomycine possède un spectre d'activité antibactérien étroit, actif sur l'ensemble des germes gram positif, tels que les espèces des genres staphylocoques, streptocoques, entérocoques, Corynébactéries, *Listeria* et *Bacillus*.

Pratiquement toutes les souches *Staphylococcus aureus* y compris celles résistantes à la méthicilline (staphylocoques résistants à la méthicilline [SARM]) sont sensibles à la vancomycine (CMI de 2 µg/ml). En dehors du *Staphylococcus haemolyticus*, la grande majorité des staphylocoques à coagulase négative sont sensibles qu'elles soient sensibles ou résistantes à la méthicilline. [58,60,86]

Toutes les souches de pneumocoques, incluant des souches pénicillino-résistantes, les streptocoques des groupes A, B, C et G, ainsi que la grande majorité des souches de *Streptococcus viridans* et *Streptococcus bovis* sont sensibles. [58]

La vancomycine est active contre les diphtéroïdes dont *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes*, *Rhodococcus equi*, *Clostridium* sp, *Peptococcus* sp, *Propionibacterium* sp. et *Borrelia burgdorferi*. Seule la moitié des souches d'*Actinomyces* est sensible

La vancomycine est aussi active sur les bactéries à Gram positif anaérobies y compris les espèces du genre *Clostridium*. [84]

Tableau 3: Spectre d'activité de la vancomycine [85]

Cocci gram positif	Bacilles gram positif	Anaérobies gram positif
- Staphylocoques (s. <i>Aureus</i>, s. <i>Epidermidis</i>, s. Coagulase négative-metir/s) - Enterocoques (enterococcus faecalis, enterococcus faecium) - Streptocoques (streptococcus pneumoniae, s. Pyogènes, s. Viridans, s. Group a/b/c/g) - Pneumocoques	- <i>Corynebacterium</i> (c. Diphteriae, c. Jeikeium) - <i>Bacillus anthracis</i> - <i>Listeria</i>	- <i>Clostridium difficile</i> - <i>Flavobacterium</i> (étant peu sensible) - <i>Eubacterium</i> - <i>Peptostreptococcus</i> - <i>Propionibacterium acnes</i>

II.3.3.2. Espèces résistantes :

Nocardia astéroïdes, les lactobacilles, Leuconostoc, Pediococcus, Erysipelothrix, Rickettsia et Coxiella, Bartonella, les mycoplasmes, les Chlamydiae, les tréponèmes, les leptospires, les mycobactéries sont résistantes. De plus, du fait de leur grande masse moléculaire, La vancomycine n'est pas active contre les bactéries à Gram négatif aérobies et anaérobies, car elle ne peut pas traverser les porines de la membrane externe de ces bactéries. [58,60]

II.4. Mécanisme des résistances :

II.4.1. Résistance naturelle :

Les Gram négatif : les Mycobactéries, les Chlamydiae, les Mycoplasmes, Rickettsia, Treponema sont naturellement possèdent une résistance naturelle, liée à une imperméabilité de leur paroi et la vancomycine est une macromolécule trop grosse pour passer à travers les porines. Autres sont résistants par synthèse d'un monomère différent : Lactobacillus,...etc. [60,87]

II.4.2. Résistance acquise :

Premiers rapports sur la résistance à la vancomycine ont été publiés dès 1979 pour les staphylocoques à coagulase négative [88], en 1986 pour les entérocoques, et en 1997-1998 pour S. aureus [89]. La résistance à la vancomycine peut être due à une modification de la cible ou à une réorganisation de la structure de la paroi bactérienne. Le premier mécanisme a été d'abord décrit chez les entérocoques et plus récemment chez S. aureus. Tandis que le deuxième mécanisme a été rapporté chez les staphylocoques à coagulase négative ou S. aureus. Il n'existe pas de résistance croisée entre la vancomycine et les autres familles d'antibiotiques. [60]

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne de cet antibiotique.[4]

Il y a de bonnes évidences dans la littérature qui montrent que l'apparition de ces germes à résistance intermédiaire ou élevée dépend des doses utilisées. [90]

II.4.2.1. Modification de la cible de la vancomycine :

Ce mécanisme de résistance est dû à l'acquisition d'opérons qui spécifient des enzymes pour la synthèse des précurseurs du peptidoglycane de faible affinité et l'élimination des précurseurs de haute affinité produits par la bactérie hôte. Ces précurseurs se terminent soit par un D-alanyl-D-lactate, soit en D-alanyl-D-serine au lieu de D-alanyl-D-alanine ((D-Ala)²). [61,87]

Le changement porte sur l'extrémité du précurseur et fait disparaître une liaison hydrogène essentielle. Ainsi l'affinité de la vancomycine pour les précurseurs terminés par D-Ala-D-Lac devient elle mille fois moins élevée que celle pour les précurseurs sauvages (terminés en D-Ala-D-Ala) [91]

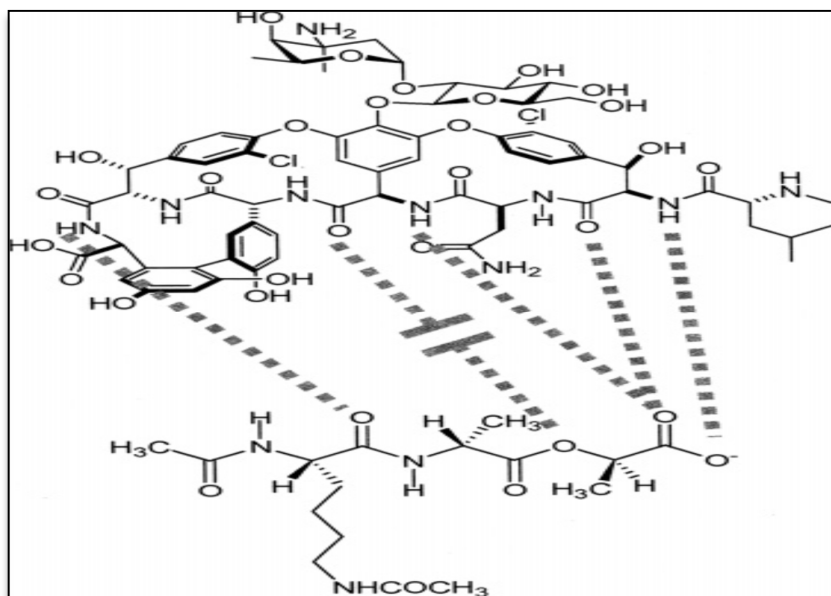


Figure 5: Perte de la seule liaison H dans la complexe vancomycine avec D-ALA-D-LAC vs D-ALA-D-ALA [61]

Neuf types de résistance à la vancomycine ont été décrits à ce jour, sur des critères phénotypiques et génotypiques. Huit correspondent à un mécanisme de résistance acquise (VanA, VanB, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM et VanN) tandis qu'un seul est une caractéristique intrinsèque d'espèce (VanC chez *E. gallinarum* et *E. casseliflavus*). Les types VanA et VanB sont les phénotypes les plus fréquemment retrouvés chez les entérocoques (surtout *E. faecium*) alors que seul VanA a diffusé chez une dizaine de souches de *S. aureus* [91,92]

Le type de résistance VanA : caractérisée par une résistance inductible de haut niveau à la vancomycine, qui a été décrit le premier et est le plus répandu. L'opéron *vanA* est classiquement porté par un transposon (élément génétique mobile) de type Tn3 (Tn1546) et comprend cinq gènes impliqués dans la résistance aux glycopeptides (*van HAXYZ*) et deux gènes de régulation (*vanRS*). L'opéron *VanA* code pour une déshydrogénase (VanH) qui réduit le pyruvate en D-lactate (D-Lac) et une ligase (VanA) qui catalyse la formation de la liaison ester entre D-Ala et D-Lac. Le dipeptide D-Ala-D-Lac remplace (D-Ala)² dans la voie de synthèse du peptidoglycane.

Cette substitution élimine une liaison hydrogène essentielle à la fixation de la vancomycine et réduit considérablement son affinité (1000 fois). [91]

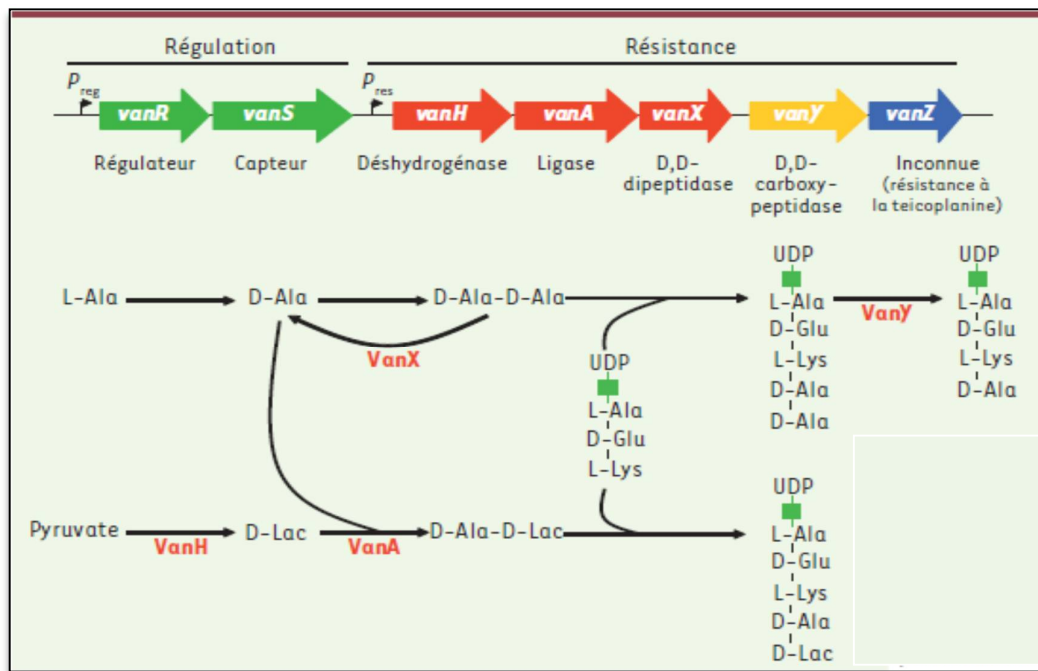


Figure 6: Résistance de type VanA [91]

Haut : organisation de l'opéron *vanA* (les flèches indiquent les gènes et la direction de la transcription). **Bas :** représentation schématique de la synthèse des précurseurs du peptidoglycane après induction par un glycopeptide. ***Preg* ;** promoteur des gènes de régulation ; ***Pres* ;** promoteur des gènes de résistance

Le phénotype *VanB* : est le deuxième en importance chez les souches d'entérocoques. La résistance de type *VanB* est induite par la présence de vancomycine uniquement.

Le phénotype *VanD* : a été décrit uniquement dans des souches d'entérocoques et est exprimé de manière constitutive. [93]

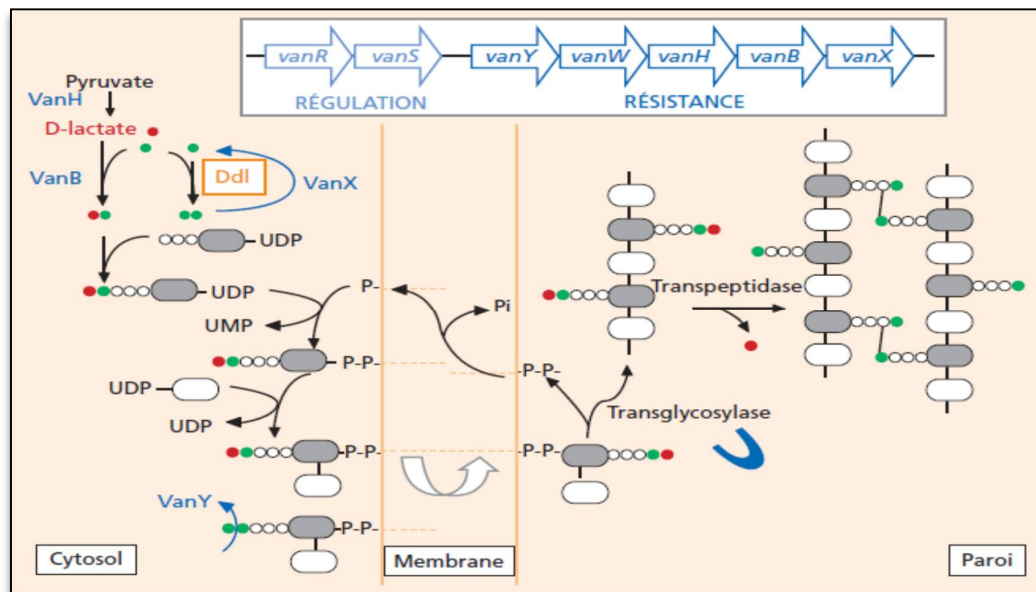


Figure 7: Structure de l'opéron conférant la résistance à la vancomycine de type VanB et activité des enzymes produites[94]

Les autres phénotypes (*VanE*, *VanG*, *VanL* et *VanN*) : résultent de la synthèse pariétale des précurseurs du peptidoglycane ayant une extrémité D-Ala-D-Ser. Ils sont caractérisés par un faible niveau de résistance à la vancomycine. [87,93]

Certaines souches sont non seulement résistantes à la vancomycine et à la teicoplanine, mais requièrent également la présence des glycopeptides pour leur croissance. Ces souches sont donc dites : « dépendantes à la vancomycine ». Elles ont été isolées à la suite d'un traitement au long cours de glycopeptides. La synthèse du peptidoglycane ne peut alors se faire que par la voie alternative utilisant la formation de dimères D-Ala-D-Lac, qui est induite par la présence de vancomycine. Le retour au phénotype indépendant de vancomycine est également possible. [94]

II.4.2.2. Modification de la paroi bactérienne :

Différents termes ont été utilisés pour définir les souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides :

- Staphylocoques dorés résistants à la vancomycine (VRSA) ;

- Staphylocoques dorés de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (**VISA**) ;
- Staphylocoques dorés de sensibilité intermédiaire hétérogène à la vancomycine (**hVISA**)
- Staphylocoques dorés de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (**GISA**). [60]

Les souches de *S. aureus* intermédiaires ou résistantes à la vancomycine (VISA pour Vancomycin Intermediate *Staphylococcus aureus*) ont été décrites à partir de 1997 (CMI égale à 8 mg/l). [58]

Par contre, il est rapporté moins rarement des souches de *S. aureus* dites hétéro-VISA. Ces souches sont en règle des SARM catégorisés comme sensibles à la vancomycine mais avec des CMI « limites » égales à 2 ou 4 mg/l. Les hétéro-VISA sont en règle intermédiaires ou résistants à la teicoplanine qui constitue un bon marqueur de ce phénotype (CMI = 8-16 mg/l).

Les souches de phénotype VISA et hétéro-VISA apparaissent être des mutants qui accumulent plusieurs facteurs impliqués dans le mécanisme de la résistance aux glycopeptides. [95]

Les souches résistantes ont une paroi épaissie (environ 2 fois), une activité auto lytique accrue, relarguent des débris de peptidoglycane, produisent plus de précurseurs monomériques, ont moins de branchements dans leur peptidoglycane, une PLP4 (protéine liant la pénicilline) inactive, une diminution d'amidation du mucopeptide et ont de multiples autres altérations de leur paroi. Ceci traduit une réorganisation complexe du métabolisme du peptidoglycane liée à des mutations dans les multiples gènes gouvernant ce métabolisme ou dans l'expression de ces gènes. Ces réorganisations pourraient empêcher l'accès de la vancomycine à sa cible. Une autre hypothèse non exclusive serait l'hyperproduction de précurseurs du peptidoglycane agissant comme autant de leurres pour les glycopeptides [60,88,96]

Tableau 4: Différents phénotypes de résistance acquis à la vancomycine[91]

Phénotype	VanA	VanM	VanB	VanD	VanE	VanG	VanL	VanN	VISA	Hétéro VISA
Espèce	Enterococcus	E. faecium	E. faecalis							
Sensibilité vancomycine	S. aureus R	R	E. faecium r/R	E. faecium R	E. faecalis R	E. faecalis r	r	r	S. aureus r	S. aureus S
Expression	Inductible	ND	Inductible	Constitutive	Inductible et constitutive	Inductible	Inductible	Constitutive		
Localisation	Plasmide et chromosome	Plasmide	Plasmide et chromosome	Chromosome	Chromosome	Chromosome	ND			
Précurseur modifié	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Lac	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	D-Ala-D-Ser	Paroi épaissie ↑du D-Ala-D-Ala	

VISA : *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire à la vancomycine ; **hétéro VISA** : *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire hétérogène à la vancomycine ; **S. aureus** : *Staphylococcus aureus* ; **E. faecalis** : *Enterococcus faecalis* ; **E. faecium** : *Enterococcus faecium* ; **R** : haut niveau de résistance (CMI>16 mg/l) ; **r** : bas niveau de résistance (CMI 8-16 mg/l) ; **S** : sensible ; **ND** : non documenté.

II.4.3. Epidémiologie de la résistance :

II.4.3.1. Entérocoques :

Les premières souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) ont été rapportées en France en 1987, où il s'agissait d'isolements sporadiques et en Grande-Bretagne dans un contexte épidémique en 1988, puis aux États-Unis en 1989-1990.

La nature plasmidique et transférable de la résistance à la vancomycine a été caractérisée chez des souches *E. faecium*. Depuis, l'émergence des ERG a été observée dans le monde entier. L'augmentation la plus spectaculaire de l'incidence de la résistance a été observée dans les unités de soins intensifs aux États-Unis, avec un passage de 0,3 % en 1989 à 28 % en 2003.

Aux États-Unis, la proportion d'infections nosocomiales à ERG est supérieure au reste du monde et les ERG sont aujourd'hui au 3e rang des bactéries multi résistantes dans les unités de soins intensifs. Les épidémies apparaissent liées à la diffusion de souches clonales au sein d'un hôpital ou entre les hôpitaux, cependant récemment dans de nombreux hôpitaux circulent de multiples clones, devenus endémiques et difficiles à contrôler. La sélection de ces souches pourrait être due à l'utilisation importante en milieu hospitalier de la vancomycine, des céphalosporines de troisième génération et des agents actifs sur les bactéries anaérobies. La majorité des souches ont un phénotype VanA.

Parallèlement la prévalence des ERG dans les hôpitaux augmente depuis les débuts des années 1990. Dans une étude multicentrique, l'isolement des ERG dans les infections reste faible de l'ordre 0 % à 1,7 % selon les pays. [58,60,91,96]

II.4.3.2. Staphylocoques :

Depuis 1988, on redoutait, suite à l'émergence de ces résistances aux glycopeptides chez les entérocoques, un transfert de cette résistance plasmidique à *S. aureus*. [91]. En 1996, les premières souches de *S. aureus* de moindre sensibilité à la vancomycine (dites VISA ou GISA) ont été rapportées d'abord au Japon puis aux États-Unis puis en France. Les souches de *S. aureus* intermédiaires ou résistantes à la vancomycine et à la teicoplanine sont exceptionnelles. À l'inverse, il a été rapporté moins rarement des souches dites hétéro VISA. La fréquence est inférieure à 2 % chez les SARM en France [96]. Les souches hVISA sont sur-représentées dans

un clone majeur de SARM très fréquent dans les années 1980 et associant des résistances à la gentamicine, à la rifampicine et aux fluoroquinolones. [60,95]

Plus récemment, en 2002, la première souche de SARM, résistante de haut niveau à la vancomycine et à la teicoplanine due à l'acquisition du gène VanA a été détectée au Michigan aux Etats-Unis. Depuis, 11 SARM de type VanA ont été isolés ; neuf aux États-Unis, une souche en Inde et une en Iran. Aucune souche n'a été détectée à ce jour en France. [60]

Comme pour *S. aureus*, la résistance à la vancomycine chez les staphylocoques à coagulase négative est rare. La prévalence de souches de staphylocoques à coagulase négative de sensibilité diminuée aux glycopeptides a été estimée à 10,1 % dans une étude multicentrique européenne, 11,1 % dans une étude française chez des souches isolées de bactériémies et 5,1 % chez des souches isolées d'infections osseuses sur matériel. L'espèce *S. haemolyticus* doit être distinguée des autres espèces de staphylocoques à coagulase négative. Les souches de cette espèce sont fréquemment résistantes à la méticilline.[60,88]

II.5. Indications cliniques :

La Vancomycine est soumise à une prescription hospitalière où elle peut être utilisée en monothérapie ; en association aux aminosides et/ou à d'autres antibiotiques. [60]

II.5.1. Traitement curatif :

II.5.1.1. Par voie orale :

La vancomycine est indiquée per os pour le traitement de deuxième intention des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile* toxigène engageant le pronostic vital ou résistant au Métronidazole seul, ou colite compliquée d'un mégacolon toxique. [97,98]

La vancomycine est indiquée également dans les entérocrites staphylococciques et les décontaminations microbiennes du tube digestif (avant aplasie induite par les anti-cancéreux, en association avec la Polymyxine et la Nystatine).

L'administration orale de la vancomycine est actuellement remise en cause pour le développement des résistances contre cet antibiotique précieux, c'est ainsi que cette voie est réservée aux hôpitaux. [82]

II.5.1.2. Par voie intraveineuse :

La vancomycine administrée par voie intraveineuse est considérée comme un anti staphylococcique majeur, elle représente encore aujourd'hui l'un des derniers remparts thérapeutiques contre les infections graves à staphylocoques multi résistants. Elle doit donc être considérée comme un antibiotique de réserve dont l'usage doit être justifié [58]. Elle doit être réservée aux situations suivantes :

- Traitement de première intention des infections sévères documentées ou suspectées à SARM ou à staphylocoques à coagulase négative, comme les bactériémies, les endocardites sur valves natives ou prothétiques, les pneumonies, les infections osseuses et ostéoarticulaires et les infections sévères des tissus mous (necrose et fasciite). [58,99]
- La vancomycine n'est pas préconisée dans le traitement des infections à staphylocoques sensibles à la méticilline car son activité semblerait moins efficace que celle de l'oxacilline. [100]
- Traitement d'une infection à Cocci gram positif (staphylocoque méticilline -S, pneumocoque, entérocoque et streptocoque) chez les patients allergiques aux bêtalactamines (sur une durée de 7-14 jours). [58,60]
- Traitement empirique des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques. L'adjonction de vancomycine à une antibiothérapie à large spectre dirigée contre les bacilles à gram négatif est recommandée après 48 heures de cette antibiothérapie en cas de persistance de la fièvre. [101]

II.5.2. Traitement préventif :

La vancomycine peut aussi être utilisée dans l'antibioprophylaxie chirurgicale en chirurgie orthopédique, cardiovasculaire ou neurochirurgie chez des patients allergiques aux β -lactamines ou colonisés par des SARM. Elle est utilisée également en prophylaxie de l'endocardite bactérienne, chez les patients avec cardiopathies à haut risque, en cas d'allergie ou d'intolérance aux bêtalactamines. [58,60,102]

II.6. Posologie et modalité d'administration :

II.6.1. Par voie orale :

On utilise soit les capsules, soit les flacons pour perfusion IV en les diluants à raison de 125 à 500 mg dans 6 ml d'eau distillée stérile ou d'eau pour préparation injectable (EPPI), La solution peut être administrée par sonde naso-gastrique :

- Adulte : 1-2 g/l en 3 à 4 prises, pendant 5 à 10 jours
- Enfant : 40 mg/Kg/J en 3 à 4 prises pendant 5 à 10 jours (la dose journalière totale ne doit pas dépasser 2 g). [58,82]

Il est possible d'administrer également 500 mg de vancomycine par voie rectale, diluée dans environ 100 ml de solution saline, toutes les 6 heures. [58,98]

II.6.2. Par voie parentérale :

La vancomycine peut être utilisée par voie intraveineuse soit en administration continue, soit en administration discontinue. Ces deux voies d'administration auraient une efficacité et une néphrotoxicité comparables. Bien que controversé, la perfusion continue présenterait trois avantages une concentration sérique efficace atteinte plus rapidement, une variabilité inter-patients plus faible, un monitoring plus facile et moins coûteux que par administration discontinue. Ainsi, il a été démontré qu'une administration continue engendrerait une moindre néphrotoxicité qu'une administration intermittente. [8, 35,36]

La vancomycine sous forme d'une poudre stérile, devrait être diluée et perfusée sur au moins 60 minutes pour éviter des réactions allergiques liées à la perfusion (la concentration et la vitesse de perfusion). [105]

II.6.2.1. Traitement curatif :

II.6.2.1.1. Sujets adultes aux fonctions rénales et hépatiques normales :

- **En perfusion intermittente** : les recommandations de l'IDSA (infections diseases society of America) proposent chez l'adulte une posologie de 500 mg toutes les 6 heures ou de 1 g toutes les 12 heures, sans dépasser 2 g (une dose de charge de 25 mg/kg à 30 mg/kg en une heure minimum), principalement en cas d'infections sévères à SARM de

- type sepsis, méningite, pneumonie ou endocardite, des creux plasmatiques de 15-20 µg/ml sont recommandés. [106,107]
- **En perfusion continue** : le plus souvent, elle est prescrite dans le traitement des infections sévères d'une durée de plus de 5 jours à raison d'une dose de charge de 15 mg/kg puis 30-60 mg/kg/j en fonction de la sévérité de l'infection. La dose quotidienne désirée est administrée lentement, par goutte à goutte IV, sur une période de 24 heures.
 - Il existe une formule de détermination des doses d'entretien de vancomycine par perfusion continue. [108–110]

$$\text{Dose d'entretien (mg/Kg/24 h)} = [0.029 \times \text{Cl Cr (ml/min)} + 0.94] \times \text{Css} \times 24/1000.$$

Css : concentrations plasmatiques à l'équilibre (steady-state).

Cl Cr : clairance de la créatinine (en millilitre par minute).

Toutes ces posologies par voie intraveineuse sont données à titre indicatif et sont à adapter en fonction du suivi thérapeutique. [107]

II.6.2.1.2. Sujet insuffisant rénal :

Chez l'insuffisant rénal la dose de charge est indépendante de la fonction rénale, alors que les doses d'entretien doivent être adaptées à des diminutions même modérées de la fonction rénale soit en diminuant la dose, soit en augmentant l'intervalle de dosage. [108,111]

Compte-tenu des grandes variabilités de la pharmacocinétique chez l'insuffisant rénal, ces doses ou intervalles doivent être fondés sur le contrôle des concentrations sériques. Dans l'attente de ces résultats, la dose à administrer sera déterminée à l'aide: du tableaux ci-dessous (Tableau 5) si la clairance de la créatinine peut être mesurée ou estimée, ou selon la formule : [72,108,112]

$$[\text{Posologie (mg/j)}] = (\text{clairance créatinine (ml/min)} \times 15) + 150]$$

Tableau 5: Clairance de la créatinine et dose de la vancomycine[111]

Stade de l'insuffisance rénale	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose de vancomycine (mg/24 heure)
0	> 90	15–20 mg/kg chaque 12 h
2	60–89	20–30 mg/kg chaque 24 h
3 A	45–59	15–20 mg/kg chaque 24 h
3 B	30–44	10–15 mg/kg chaque 24 h
4	15–29	7–10 mg/kg chaque 24 h
5	< 15	10 g/kg chaque 48 h

II.6.2.1.3. Sujet hémodialysé :

Chez le patient insuffisant rénal hémodialysé chronique, il est recommandé d'administrer la vancomycine selon le schéma suivant : 20 à 30 mg/kg en dose de charge, sans dépasser 1500 mg, puis 500 à 1000 mg en dose d'entretien en fonction des taux résiduels en médicament. [76,78]

La dose d'entretien devra être déterminée selon les concentrations plasmatiques (CP) mesurée avant chaque séance de dialyse, comme suit :

- Si la concentration plasmatique (cp) avant l'hémodialyse (pré-hd) est inférieure à 10 mg/l: il faut administrer une dose de 1000 mg après la séance hd.
- Si la concentration plasmatique pré-hd entre 10 et 25 mg/l : l'administration d'une dose de 500 à 750 mg après la séance hd.
- Si la Cp pré-hd est supérieure à 25 mg/l : ne pas administrer la vancomycine [26,66,76]

Lorsque la vancomycine est administrée au cours de la dernière heure de dialyse plutôt qu'après dialyse, l'élimination des 13 à 50% de la dose ont été rapportés. Cet effet doit être pris en compte lors de la décision sur le mode d'administration de la vancomycine. [78]

II.6.2.1.4. Sujet sous dialyse péritonéale (DP) :

Le traitement des péritonites doit avoir pour but une résolution rapide de l'inflammation et la préservation des fonctions de la membrane péritonéale :

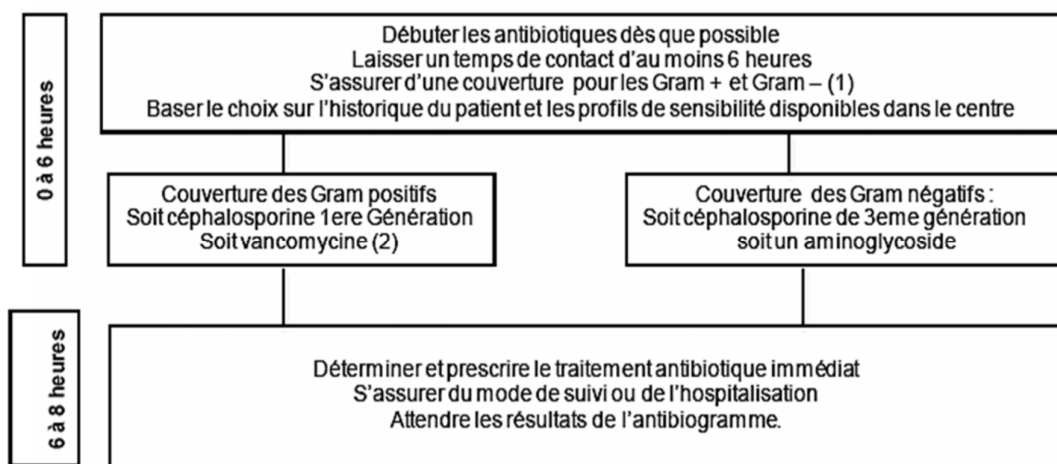


Figure 8: Traitement initial des péritonites [113]

- Evaluation continue et adaptation du traitement basée sur les résultats des cultures et de l'antibiogramme. Le temps de contact en traitement discontinu doit être d'au moins 6 heures.
- La vancomycine peut être envisagée si le patient a un antécédent d'infection ou de colonisation par un staphylococcus aureus résistant à la méticilline, si l'état clinique est altéré ou s'il a un antécédent d'allergie sévère à la pénicilline ou aux céphalosporines. Si le centre a un taux croissant de résistance à la méticilline, la vancomycine doit être également envisagée. [113,114]

En dialyse péritonéale, il est recommandé de débiter le traitement avec une dose de charge de 1 g ; La posologie d'entretien est de 500 à 1000 mg/jour en fonction des taux plasmatiques. [114]

Dans une étude rétrospective portant sur 613 patients, il a été confirmé que les doses recommandées pour la vancomycine en DPCA (Dialyse Péritonéale Continue Ambulatoire) et DPA (Dialyse Péritonéale Automatisée), permettent d'obtenir des concentrations sériques adéquates chez la majorité (plus de 85 %) des patients. Toutefois, dans cette étude, le fait d'augmenter les concentrations de vancomycine (et de gentamicine) n'améliorait pas le taux de guérison. [113]

La vancomycine n'est pas significativement éliminée dans le liquide de dialyse péritonéale.[115]

Le traitement intra-péritonéal (IP) des péritonites est préférable à la voie IV en DPCA, du fait que l'injection intra-péritonéale procure de fortes concentrations locales (largement au-dessus de la CMI des germes sensibles) ; Une posologie équivalente de vancomycine en IV entraînerait des concentrations intra-péritonéales moindres. La voie IP a l'avantage de pouvoir être utilisée par le patient à domicile, après formation appropriée, et d'éviter les ponctions veineuses, de plus la vancomycine IP est bien absorbée quand elle est donnée avec un temps de contact prolongé (approximativement 50% de la dose est résorbée à travers un péritoine sain, et elle passe à 90% s'il est enflammé) et repasse en conséquence du sang dans la cavité péritonéale lors de l'introduction du dialysat frais de l'échange suivant. [116]

Pour le traitement de la péritonite associée à la dialyse péritonéale (PDP), il a été suggéré de maintenir les concentrations sériques de vancomycine entre 12 mg/ml et 15 mg/ml. [116]

Le premier contrôle de la vancomycine se fait au bout du troisième jour au niveau sanguin après initiation du traitement, les contrôles ultérieurs seront fonction des concentrations trouvées ; Le renouvellement de la prise est fonction des résultats du dosage.

Pour le liquide de dialyse péritonéale, le contrôle est effectué le matin dans la poche où a été injecté la vancomycine (fin de l'échange) et dans la poche qui précède l'injection d'une nouvelle dose. [114,116]

II.6.2.1.5. Sujet insuffisant hépatique :

Chez l'insuffisant hépatique sévère, la vancomycine doit être utilisée avec précaution. Il est souhaitable d'avoir le taux d'albumine à chaque fois que c'est possible. [58]

II.6.2.2. Prophylaxie des infections post- opératoires en chirurgie :

L'antibioprophylaxie des infections post-opératoire doit être de courte durée, le plus souvent limitée à la période peropératoire, 24 heures parfois, mais jamais plus de 48 heures.

La dose à administrer est de 1 g IV en perfusion d'une heure, 1 heure avant le début de la chirurgie (avant incision), puis réinjection de la même dose 12 heures plus tard pendant 24 heures, sans dépasser 48 heures. [58]

II.7. Effets indésirables et précautions particulières :

Les effets indésirables de la vancomycine se déclinent principalement sous formes : d'intolérance veineuse locale, de néphrotoxicité, d'ototoxicité et le syndrome de l'homme rouge (Red Man Syndrom).[60]

II.7.1. Veinite :

La veinite ou la thrombophlébite sont réactionnelles au pH acide de la solution de vancomycine et peuvent être prévenues en diluant la solution dans 250 ml de chlorure de sodium ou de sérum glucosé isotonique. Ces réactions disparaissent habituellement à l'arrêt de la perfusion. [60]

II.7.2. Réactions allergiques :

Le Red Man Syndrom (ou Red-neck Syndrom), qui surviendrait chez plus de 47 % des patients se manifeste par un érythème au niveau du cou, du visage et du torse accompagné de prurit et d'hypotension (les réactions les plus graves se produisent chez les patients < 40 ans). Ce syndrome correspond à une libération d'histamine suite à un effet toxique directe sur les mastocytes lors d'injection IV trop rapide et concentrée de vancomycine (plus de 500 mg en moins de 30 mn). Cet effet indésirable, qui apparaît 4 à 10 minutes après le début de la perfusion, peut être prévenu en administrant la vancomycine lentement par voie intraveineuse (en plus de 30 min, en pratique 60 min). [14,108]

II.7.3. Néphrotoxicité :

La néphrotoxicité est définie par l'augmentation de 2 à 5 mg/l (18 - 44 μ mol/l) ou de 50% de la créatinine des valeurs de base, après plusieurs jours de traitement par la vancomycine et en dehors d'autres explications. [117]

En se basant sur les données animales disponibles, l'ischémie tubulaire rénale suite aux effets oxydants de vancomycine (augmentation de la consommation d'oxygène et augmentation des concentrations d'ATP ce qui stimule la phosphorylation oxydative) est le principal mécanisme proposé de la toxicité rénale induite par la vancomycine [14,117]

Bien que la néphrotoxicité induite par la vancomycine soit faible (5%) et habituellement réversible, plusieurs facteurs ont été associés à son augmentation, les principaux étant :

- L'âge avancé des patients ;
- Etat critique des patients (sepsis, traumatisme severe, grands brules) et ceux avec une fonction renale initialement altérée ;
- Des doses journalieres élevées, dépassant les 4g/j ;
- Des concentrations résiduelles élevées (28mg/l), mais elle peut s'observer à partir de $c_0 \geq 15$ mg/l surtout en présence d'autres facteurs de risque ;
- Un taux de créatinine supérieur à 17 mg/l ;
- Un poids supérieur à 101 kg ;
- Une longue durée de traitement par la vancomycine, au-delà d'une semaine le risque de néphrotoxicité est de 6 à 21 %. Avec plus de 2 semaines de traitement, l'incidence de l'insuffisance rénale augmente jusqu'à 30 % ;
- Le mode d'administration : beaucoup d'études récentes ont rapporté les conséquences favorables de l'administration de la vancomycine par perfusion continue. Cette méthode permet de minimiser les pics sériques et diminuer la variabilité pharmacocinetique de la vancomycine en plus de sa rentabilité.
- L'association de la vancomycine à des agents néphrotoxique (amphotericine b, aminoglycosides, diurétiques de l'anse....) ; à titre d'exemple, la fréquence de la néphrotoxicité suite à l'administration de vancomycine seule est de 5 %, celle de la gentamicine seule est de 11 %, alors que celle des deux médicaments administrés en association varie de 22 à 35 %. [108,117–119]

II.7.4. Ototoxicité :

L'incidence de l'ototoxicité chez les humains sous antibiothérapie par vancomycine apparaît très faible (entre 1% et 9%) mais souvent irréversible, et serait corrélée à des concentrations sériques de vancomycine supérieures à 40 mg/l.

Les premières études ont attribué l'ototoxicité aux impuretés ou à d'autres agents ototoxiques coadministrés avec la vancomycine tels que les aminosides, la kanamycine ou la streptomycine qui peuvent avoir une toxicité additive ou synergique [14,118].

Le mécanisme n'est encore bien élucidé, mais comme pour les aminosides, ils lèsent d'abord les cellules ciliées externes avant de s'attaquer aux cellules internes. Cette ototoxicité a une prédominance cochléaire et se manifeste par des acouphènes et vertiges puis hypoacousie. [118,120]

La surveillance de l'ototoxicité n'est pas recommandée pour les patients recevant une monothérapie à la vancomycine mais devrait être envisagée chez les patients recevant d'autres agents ototoxiques. En cas de surdité préexistante, des taux sériques résiduels de **15 à 20 mg/l** sont recommandés.[14,120]

Une étude cas-contrôle portant sur 89 patients traités par des doses élevées de vancomycine (C_0 moyenne à 19 mg/l), a montré une diminution de l'acuité auditive sur les hautes fréquences sur des audiogrammes effectués après un mois de traitement chez 12 % des patients au-dessus de 53 ans (aucune baisse de l'acuité auditive n'a été observée chez les moins de 53 ans).[121]

II.7.5. Autres effets secondaires :

- Atteintes hématologiques touchant les 3 lignées à type d'hyperéosinophilie, leucopénie, thrombopénie voire exceptionnellement agranulocytose ;
- Atteintes cutanées dont le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell ;[82]
- Hypersensibilités dont des anaphylaxies ; l'impact allergisant de la vancomycine peut se manifester aussi par un DRESS (Drug Reaction (ou Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrome incluant une atteinte cutanée, systémique (fièvre, insuffisance rénale) et une éosinophilie [122].

II.8. Interactions médicamenteuses :

La vancomycine est éliminée sous forme inchangée par voie rénale. Une diminution de la fonction rénale entraîne son accumulation, et donc un risque d'effets indésirables dose dépendants [64]. Les principales interactions détectées avec la vancomycine sont :

II.8.1. Addition d'effets néphrotoxiques :

L'association de la vancomycine avec un autre médicament ayant l'effet néphrotoxique majeure le risque.

- Médicaments qui exposent à un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle : les diurétiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), et les sartans.
- Médicaments qui exposent à un risque d'insuffisance rénale organique.
- Des anti-infectieux : les aminosides, la teicoplanine, la Cefalotine, les Polymyxines telles que la colistine, les fluoroquinolones, l'Amphotéricine B, l'aciclovir, la pentamidine ;
- Des anticancéreux : le méthotrexate, le cisplatine, l'Oxaliplatine, l'Ifosfamide, etc... ;
- Des immunodépresseurs : la ciclosporine, le tacrolimus, le sirolimus ;
- Les immunoglobulines intraveineuses ;
- Des chélateurs : le deferasirox, la deferoxamine ;
- Un agent osmotique : le mannitol ;
- Un stabilisateur de l'humeur : le lithium ;
- Les produits de contraste iodés ;
- Des hypolipémiants : les fibrates ;
- Des hypoglycémiantes : pexénatide, le liraglutide ;

II.8.2. Addition d'effets ototoxiques :

Le risque d'ototoxicité de la vancomycine est majoré en cas d'insuffisance rénale ou d'association de médicaments ototoxiques. Les médicaments ototoxiques sont principalement :

- Des antibiotiques : les aminosides ; le céfuroxime, la vancomycine, la teicoplanine ;
- Un antifongique : l'amphotéricine B ;

- Les diurétiques de l'anse ;
- Les cytotoxiques dérivés du platine, le docétaxel ;

II.8.3. Addition de risques d'agranulocytose :

La possibilité d'addition d'effets indésirables hématologiques et les conséquences cliniques des agranulocytoses conduisent, par prudence, à éviter d'associer la vancomycine avec un autre médicament ayant ces effets. Les médicaments qui exposent à l'agranulocytose sont surtout :

- ✓ Les cytotoxiques ;
- ✓ Des antibiotiques : le chloramphénicol, l'association triméthoprim + sulfaméthoxazole (cotrimoxazole), la teicoplanine, le linezolid ;
- ✓ Un antifongique : la terbinafine ;
- ✓ Des antiparasitaires : l'hydroxychloroquine, la chloroquine, la pyriméthamine ;
- ✓ Divers immunodépresseurs : l'acide mycophénolique, l'azathioprine, le sirolimus, l'everolimus, le méthotrexate, les anti-TNF alpha ;
- ✓ D'autres médicaments utilisés notamment dans la polyarthrite rhumatoïde ou les colites inflammatoires : la pénicillamine, les sels d'or, la sulfasalazine ;
- ✓ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ;
- ✓ Des psychotropes : la carbamazépine, la clozapine, la miansérine ;
- ✓ Des médicaments de la goutte : la colchicine, l'allopurinol ;
- ✓ Les antithyroïdiens ;
- ✓ Un antiagrégant plaquettaire : la ticlopidine. [64,106]

II.9. Grossesse et allaitement :

II.9.1. Grossesse :

Il n'y a pas de données publiées chez des femmes enceintes exposées au premier trimestre mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour.

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la vancomycine au deuxième et/ou troisième trimestre sont peu nombreuses. Une bradycardie fœtale (sans conséquence) est survenue lors d'une hypotension maternelle due à l'administration trop rapide de vancomycine. [123]

La vancomycine ne peut être administrée à des patientes enceintes qu'en cas d'absolue nécessité. Néanmoins, la vancomycine peut être utilisée quel que soit le terme de la grossesse en raison du bénéfice maternel. Un bilan auditif de l'enfant doit être effectué en cas d'utilisation prolongée pendant la grossesse, en particulier en cas de traitement prolongé ou d'association à un aminoside.[64]

II.8.2. L'allaitement :

La quantité de vancomycine ingérée via le lait serait faible : l'enfant recevrait environ 6% de la dose maternelle. La vancomycine n'est quasiment pas absorbée par voie digestive en l'absence d'altération du tractus intestinal. Aucun évènement particulier n'est retenu à ce jour chez des enfants allaités de mères sous vancomycine.

Au vu de ces éléments, l'allaitement est envisageable lors d'un traitement par vancomycine sauf en cas de prématurité ou d'altération de la fonction rénale de l'enfant (facteurs de risque d'accumulation plasmatique de la vancomycine). [64]



Chapitre III

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA

CHAPITRE III : PHARMACOLOGIE DE LA GENTAMICINE

III.1. Généralités :

II.1.1. Origine, structure chimique et propriétés physico-chimiques :

La gentamicine est un antibiotique appartenant à la classe des aminoglycosides. C'est l'aminoglycoside le plus couramment utilisé [124]. Elle est produite par une espèce de bactérie du genre *Micromonospora* [125]

De par la présence de nombreuses fonctions azotées et hydroxylés ; la gentamicine est typiquement hydrophile tandis que la présence des groupements amines lui confère des caractéristiques basiques avec un pKa de 7. Il en résulte donc, une activité microbienne optimale à pH alcalin. Son poids moléculaire est de 478 Da, lui permettant d'être facilement dialysable.[126]

Le sulfate de gentamicine est une substance complexe constituée des sulfates de gentamicine C1, C2 et C1a. Il présente une propriété cationique et stable sur le plan chimique.[126]. Il se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanche à crème, inodore, très soluble dans l'eau, modérément soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétone, mais pratiquement insoluble dans le benzène et les hydrocarbures halogénés. [127,128]

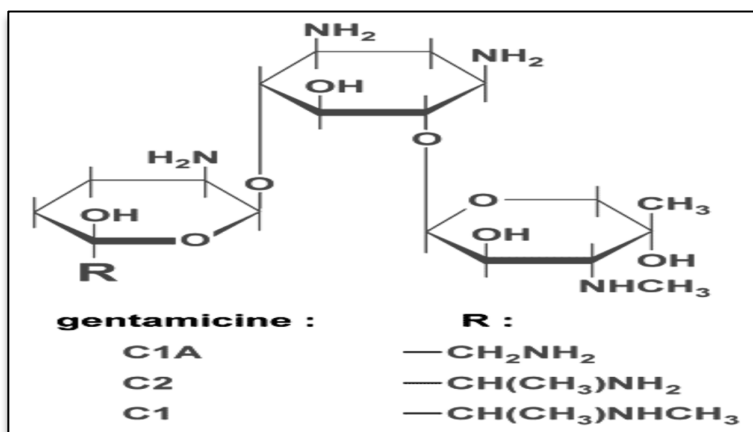


Figure 9: Structure chimique de la gentamicine[129]

III.1.2. Formes pharmaceutiques et présentation :

La gentamicine se présente sous de forme de solution pour inhalation, sous forme de collyre ainsi que sous forme d'ampoules injectables de 10 mg /1ml, 40 mg/2ml, 80 mg/2ml et 160 mg/ml.

Il est important de noter l'interaction chimique des aminosides avec les bêta-lactamines : Les aminosides cationiques interagissent chimiquement avec les bêta-lactamines en induisant une réaction à l'origine de l'ouverture nucléophile du noyau bêta-lactame, qui s'accompagne d'une acylation d'un groupement aminé de l'aminoside et d'une perte mutuelle de l'activité antibactérienne des bêta- lactamines. Raison pour laquelle, la pénicilline et les aminosides ne doivent pas être mélangés dans la même solution avant perfusion.[130]

De même, si la Co administration d'érythromycine, de Lipiphysan, de sulfadiazine, de furosémide ou d'héparine est nécessaire, ces médicaments doivent être administrés séparément.[128,130]

III.2. Pharmacocinétique :

III.2.1. Absorption :

La gentamicine administrée par voie orale, s'ionise dans les milieux biologiques en polycations et ne franchit pratiquement pas la barrière digestive. Ceci limite l'utilisation de cette voie qu'aux décontaminations digestives.

Pour obtenir un effet systémique, elle doit être administrée par voie parentérale. L'administration par injection intramusculaire permet une résorption excellente avec une biodisponibilité voisine de 100%. Néanmoins, la vitesse de résorption connaît des variations importantes ; ce qui explique l'obtention d'un pic sérique au bout de plus de six heures chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé, alors qu'il est habituellement retrouvé en 30 à 90 minutes chez un sujet normal.[131]

De façon générale, elle est administrée en perfusion intraveineuse de courte durée (30 minutes) et le « pseudo-pic » sérique utilisé pour mesurer l'efficacité est obtenu 30 minutes après la fin de la perfusion intraveineuse.[54,64]

III.2.2. Distribution :

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques de la gentamicine est de 0 à 3%, elle présente une bonne diffusion dans les tissus, le placenta, ainsi que le liquide amniotique, les séreuses ; à l'exception du LCR. Cependant, en cas d'inflammations des méninges cette diffusion augmente. Les concentrations de gentamicine dans le liquide céphalorachidien (LCR) de nourrissons atteints de méningite purulente se situent entre 0,2 µg/ml et 3,5 µg/ml après l'administration d'une dose de 1,5 mg/kg à 2,5 mg/kg. Les concentrations maximales sont atteintes dans un délai de 4 à 6 heures après l'administration de la dose et dépendent du degré d'inflammation des méninges et de la dose. Dans le cadre d'une étude, après l'administration intrathécale de 4 mg de gentamicine, des concentrations de l'ordre de 19 µg/ml à 46 µg/ml ont été observées dans le LCR pendant 8 heures. Ces concentrations étaient inférieures à 3 µg/ml 20 heures après l'administration de cette dose.

Après l'administration intramusculaire ou intraveineuse, la pénétration de la gentamicine dans les tissus oculaires est minime, alors qu'il est observé dans le parenchyme rénal, des concentrations très supérieures aux taux plasmatiques, essentiellement dans la corticale. Après l'administration par voie parentérale, de la gentamicine peut être détectée dans le sérum, la lymphe, les tissus, les expectorations, ainsi que dans les liquides pleural, synovial et péritonéal. Les concentrations généralement faibles détectées dans la bile indiquent une excrétion biliaire minimale.[64]

III.2.3. Métabolisme :

La gentamicine n'est pas métabolisée.

III.2.4. Elimination :

La gentamicine est majoritairement éliminée sous forme inchangée (99% de la dose administrée) particulièrement par voie rénale. Un retard d'élimination est observé dans les deux premiers jours touchant jusqu'à 40% de la dose quotidienne, ensuite la fraction de la dose éliminée s'élève jusqu'à atteindre 90 à 100% au bout d'une semaine.[131]

La demi-vie d'élimination de la gentamicine est de 1.5 à 3.5 heures chez le patient ayant une fonction rénale normale. Elle est cependant allongée chez le nouveau-né, l'enfant (3 à 6 heures) ainsi que chez l'insuffisant rénal.[54,131,132]

Tableau 6: Demie de vie d'élimination en fonction rénale et en fonction d'âge.[132]

	Age	La demi-vie d'élimination
Nouveau-nés	Moins de 3 semaines	La demi-vie sérique est allongée d'environ 1/3 et la vitesse d'élimination diminuée car la fonction rénale est immature
	Entre 26 et 34 semaines	8 heures
	35 à 37 semaines	6,7 heures
	Patients adultes ayant une fonction rénale normale	2 à 3 heures
	Patients adultes ayant une fonction rénale altérée	12,5 et 28,5 heures

III.2.5. Pharmacocinétique et terrains particuliers :

La gentamicine se caractérise par un index thérapeutique étroit et une importante variabilité interindividuelle (modification des concentrations sanguines du médicament en fonction du patient) et intra individuelle (modification des concentrations sanguines du médicament en fonction des variations de l'état physiopathologique) [133]. Ces variabilités peuvent se traduire par une inefficacité du traitement avec le développement de germes résistants et/ou une toxicité notamment une néphrotoxicité et une ototoxicité surtout lors de traitement prolongé.[134]

III.2.5.1. Age :

III.2.5.1.1. Pédiatrie :

Les valeurs du volume de distribution pouvant varier de 0.5 à 0.7 l/kg chez le nouveau-né prématuré à 0.25 l/kg chez l'adolescent.

La clairance de la gentamicine est également modifiée en fonction de la maturation de la fonction rénale qui elle-même dépend de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal. Les valeurs adultes de la clairance rénale sont atteintes 6 à 12 mois après la naissance.[135]

Malgré une concentration maximale plus faible, les nouveau-nés prématurés auraient un effet de destruction bactérienne plus élevé que les nouveau-nés à terme pour la même dose par kg en raison de la demi-vie plus longue de la gentamicine. Ainsi, un intervalle de dosage prolongé de gentamicine chez les nouveau-nés prématurés est soutenu.[136]

III.2.5.1.2. Sujet âgé :

Selon l'atteinte de la fonction rénale de ces patients, la clairance de la gentamicine est directement proportionnelle. De même, les variations de la composition corporelle en eau chez ces patients pourraient expliquer les changements du volume de distribution. [137]

III.2.5.2. Insuffisance rénale :

Chez l'insuffisant rénal, on remarque :

- Une élévation des concentrations sériques au pic (50 % dans l'IR terminale)
- Un allongement de la demi-vie : 20 à 30 fois supérieures à celles du sujet sain (30 à 70 h)
- Une diminution des concentrations urinaires, devenant infra thérapeutiques dès que la clairance de la créatinine < 30 ml/min. [129]

III.2.5.3. Obésité :

La gentamicine étant hydrosoluble et se distribuant mal dans les graisses, le Vd rapporté au poids est diminué. Pour éviter un surdosage, la posologie en mg/kg doit être calculée en fonction du poids corrigé.[138]

$$\begin{aligned}\text{Poids corrigé} &= \text{poids idéal} \times 0.43 \times \text{surcharge pondérale (surcharge} \\ &\text{pondérale} = \text{poids total} - \text{poids idéal})\end{aligned}$$

III.2.5.4. Patients ayant une péritonite ou insuffisance cardiaque congestive :

Ces patients présentent un volume de distribution plus grand que ceux déshydratés. Il se peut également que ce volume soit modifié au cours du traitement congestive.

III.2.5.5. Patients brûlés :

En cas de brûlures étendues , les paramètres pharmacocinétiques sont modifiés et on remarque une clairance totale augmentée, ainsi qu'un volume de distribution élevé liés aux états de déshydratation ou d'hyperhydratation.[139,140]

III.2.5.6. Patients de réanimation :

La multiplicité des modifications physiopathologiques des patients de réanimation auxquelles s'ajoutent les techniques de suppléance utilisées conduit à des modifications pharmacocinétiques majeures de l'antibiotique administré.[141]

Un volume de distribution augmenté est observé chez ces patients en particulier ceux en état de choc septique ou nécessitant un remplissage vasculaire important. Cette augmentation du volume de distribution est liée à l'hypoalbuminémie, qui concerne 40 à 50 % des patients de réanimation.[141,142]

La clairance rénale peut également subir de grandes variations chez les patients de réanimation, affectant ainsi l'excrétion de l'antibiotique.[141]

III.2.5.7. Patients neutropéniques :

La clairance rénale ainsi que le volume de distribution deviennent élevés chez ces patients, alors que la demi-vie plasmatique devient diminuée.[139]

III.3. Pharmacodynamique :

III.3.1. Mécanisme d'action et relation structure-activité :

La gentamicine agit en inhibant la synthèse des protéines, en ayant pour cible le ribosome. Elle possède une action bactéricide rapide induisant un effet post-antibiotique considérable. Cette activité antibactérienne est concentration-dépendante, elle est optimale en milieu alcalin et elle est inhibée en milieu acide. Son mécanisme d'action est assez complexe, il peut être décomposé en 3 principales étapes [143] :

- La pénétration à travers la paroi bactérienne : Cette pénétration se fait par passage passif et rapide qui se fait grâce à une fixation sur des récepteurs non spécifiques, chargés négativement. On aura un passage des liposaccharides externes de la paroi puis transport passif à travers la paroi bactérienne via des porines, dans le cas des bactéries à Gram négatif. Cette fixation est suivie d'une diffusion à travers le peptidoglycane
- La phase lente de transport à travers la membrane cytoplasmique : Ce transport est dépendant d'une quinone de la chaîne respiratoire. C'est un transport oxygène-dépendant. Cette quinone, inexistante chez les anaérobies stricts, rend ces germes insensibles aux aminosides.
- La fixation progressive sur les ribosomes : Cette fixation engendre une perturbation de la synthèse des protéines membranaires, ce qui a pour conséquence une augmentation de la perméabilité et donc de la concentration intracellulaire. Cette fixation ribosomale concerne surtout la sous-unité 30S, ce qui induit des erreurs d'initiation de la synthèse protéique et donc blocage de la traduction. On a également des erreurs de lecture des ARN messagers, ce qui conduit à la formation de protéines anormales.[144,145]

Les fonctions amines jouent un rôle dans l'interaction avec les récepteurs alors que les hydroxyles jouent un rôle dans le spectre d'action antibactérienne en modulant l'action de l'antibiotique.[146]

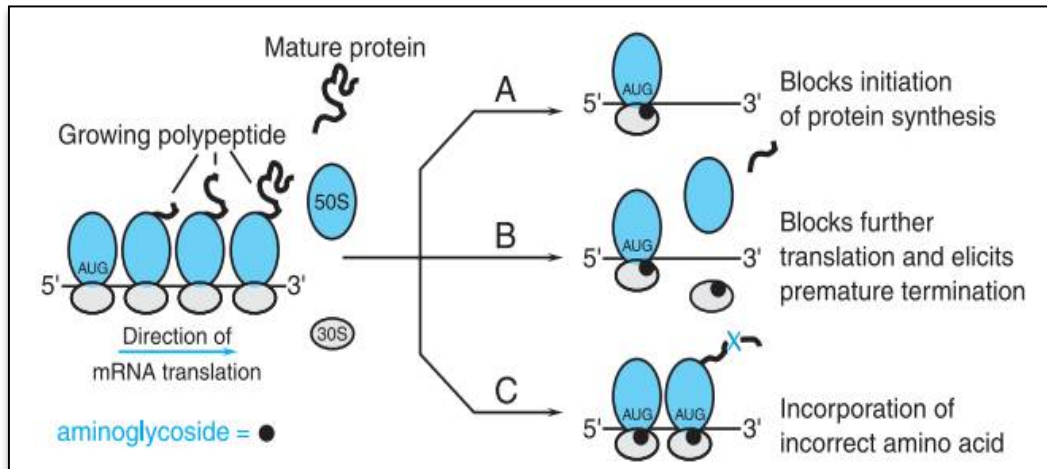


Figure 10: Effet des aminoglycosides -gentamicine- sur la synthèse des protéines

III.3.2. Spectre d'activité :

La gentamicine agit principalement contre les bactéries Gram négatif, son action contre les bactéries Gram positif est très minime. Elle n'est pas assez active en monothérapie et doit conséquemment être associée à un autre antibiotique ; toutefois, elle peut être utilisée en monothérapie pour le traitement des infections urinaires.

Selon leur sensibilité à la gentamicine, on distingue trois catégories d'espèces :

- Les espèces naturellement sensibles ayant une CMI inférieure ou égale à 4 mg/l : les staphylocoques méticilline sensibles ; *Listeria monocytogenes* ; *Haemophilus influenzae* ; *Branhamella catarrhalis* ; *Campylobacter* ; *Pasteurella* ; *Escherichia coli* ; *Shigella* ; *Salmonella* ; *Citrobacter diversus* ; *Proteus mirabilis* ; *P. vulgaris* ; *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae*.

Les souches de ces bactéries ne sont pas toutes sensibles à la gentamicine. Ainsi, en présence d'infections graves ou potentiellement mortelles, un traitement empirique initial d'association devrait être envisagé en attendant les résultats des tests de sensibilité.

- Les espèces résistantes ayant une CMI supérieure à 8 mg/l : streptocoques ; entérocoques ; *Pseudomonas cepacia* ; *Flavobacterium sp* ; *Alcaligenes dentrificans* ; *Providencia stuartii* ; bactéries anaérobies strictes (*Chlamidia* ; Mycoplasmes ; Rickettsies ; Staphylocoques méticilline résistants ; *Acinetobacter baumannii*)

- Les espèces inconstamment sensibles : *Enterobacter cloacae* ; *E. aerogenes* ; *Serratia marcescens* ; *Citrobacter freundii* ; *Providencia rettgeri* ; *Pseudomonas aeruginosa*.

En cas de traitement d'infections à entérocoques ou d'infections à un streptocoque sensible, la synergie issue de l'association de la gentamicine avec les bêta-lactames s'avère bénéfique. Via cette synergie, la gentamicine devient active contre *Staphylococcus aureus* et *S. epidermis*. [147]

III.4. Mécanisme de résistance :

III.4.1. Résistance naturelle :

Il existe quatre grands mécanismes de résistance aux aminosides, y compris la gentamicine :

- La modification et l'inactivation de la gentamicine par une ou plusieurs des familles d'enzymes bactériennes suivantes : les aminosides acétyltransférases (AAC), les aminosides nucléotidyltransférases (ANT) et les aminosides phosphotransférases (APH) ;
- L'exclusion de la gentamicine du site d'activité par une augmentation de la perméabilité de la membrane bactérienne et/ou l'expulsion du médicament par une pompe membranaire d'efflux ;
- La modification du ribosome cible, soit par méthylation ou (rarement) par mutation
- La présence d'un facteur de résistance à médiation plasmidique acquis par conjugaison.

N'importe lequel de ces mécanismes de résistance peut être transféré d'un organisme à un autre par conjugaison, transposon ou échange de plasmides. Les organismes peuvent aussi acquérir une résistance par mutation spontanée. [147]

III.4.2. Résistance acquise :

III.4.2.1. Par interaction enzymatique :

Il constitue le mécanisme le plus rencontré. Il existe trois types d'enzymes modificatrices pouvant être acquises et produites de façon constitutive : acétyltransférases (AAC) ; phosphotransférases (APH) et nucléotidyltransférases (ANT).

III.4.2.2. Par inactivation de la cible ribosomale :

La méthylation G1405 de l'ARN ribosomal 16S attribue une résistance de haut niveau. Il a été décrit cinq gènes responsables : arm A, rmtA, rmtB, rmtC et rmtD. Malgré que la prévalence de ce mécanisme de résistance reste faible, il demeure tout aussi dangereux du fait que ces gènes sont portés par des structures transposables localisées sur des plasmides conjugatifs, ce qui leur confère un potentiel important de dissémination.

III.4.2.3. Par défaut d'accumulation :

Via la voie des porines, les aminosides, molécules hydrophiles arrivent à traverser la membrane externe des BGN. Il leur est tout aussi possible d'emprunter la voie lipophile en faisant jouer leur composante polycationique ; en se substituant au calcium et au magnésium de la membrane externe, elles désorganisent le liposaccharide, le rendent plus perméable et peuvent ainsi traverser la membrane cytoplasmique. Toutefois, tout cela est fonction de l'énergie de la force proton motrice de la chaîne respiratoire membranaire. Des altérations par mutation du fonctionnement de cette chaîne conduisent à des souches se développant en micro-colonies et présentant une résistance de bas niveau à tous les aminosides. Des mutations touchant la structure du LPS inhiberaient le passage par voie lipophile. De plus *E. coli* possède une pompe d'efflux appelé ACrD ayant la capacité d'exporter les aminosides. [148]

III.5. Indications et posologie :

III.5.1. Modalités d'administration :

III.5.1.1. Voie d'administration :

La gentamicine doit être administrée par voie intraveineuse, en perfusion de 30 min. Dans la mesure du possible, la voie intramusculaire doit être évitée et la voie sous-cutanée n'est pas recommandée (problèmes cinétique, nécrose au point d'injection).[149]

III.5.1.2. Posologie :

Actuellement, dans la plupart des situations, la gentamicine doit-être utilisée en dose unique de façon journalière. Les données de la littérature montrent que cette modalité d'administration :

- Permet d'optimiser les paramètres PK/PD ($C_{max}/C_{MI} \geq 8$ à 10) : seule la DUJ permet d'atteindre les objectifs PK/PD sur de nombreuses souches bactériennes, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*.
- Favorise les passages tissulaires en raison de gradients de concentration plasma/tissus plus élevés ;
- Possède une efficacité clinique au moins identique à une administration répartie en plusieurs injections quotidiennes ;
- Est responsable de toxicités rénales et auditives comparables, voire inférieures ; avec une diminution du risque d'émergence de mutants résistants.

Il est possible d'utiliser la DUJ dans les cas suivants :

- Patient de moins de 65 ans ;
- Fonction rénale normale ;
- Traitement inférieur à 7 jours ;
- Absence de neutropénie ;
- A l'exclusion des germes Gram négatifs ;
- Pour les infections à Gram négatif sauf *Pseudomonas* et *Serratia*

La dose empirique recommandée est de **5 mg/kg IV chaque 24 h** (max : 500 mg), cependant une dose plus élevée pourrait être donnée si la situation clinique l'exige.

Pour l'endocardite bactérienne à streptocoque, une dose unique de 3 mg/kg IV chaque 24h est également un régime posologique recommandé (si fonction rénale normale).[150]

➤ **Monitoring**

Si la durée de traitement prévue est **inférieure ou égale à 72 heures : aucun dosage n'est requis** (sauf si la situation clinique l'exige).

Si celle-ci dépasse **plus de 72 heures** : creux avant l'administration de la 4^e dose : Répéter 2 fois par semaine si le traitement se prolonge ou selon la situation clinique.

Durée de traitement prévue **plus de 72 heures : pic et creux 48 heures après le début du traitement.**

Aucun pic n'est recommandé d'emblée, sauf si inefficacité clinique suspectée. Le pic attendu devrait se situer entre 15 et 25 mg/l, ce qui correspond à au moins 8-10 fois la concentration minimale inhibitrice CMI.[150] L'objectif de pic est aussi différent selon les

recommandations, certaines références mentionnent certaines fourchettes variant de 20-25 mg/l à 30-40 mg/l. [151]

Quant à l'administration en doses fractionnées, celles-ci sont ajustées selon la fonction rénale mais aussi en fonction d'autres facteurs comme l'âge, l'administration concomitante de médicaments néphrotoxiques et les comorbidités du patient.

Selon la fonction rénale, si clairance de la créatinine :

- Egale ou supérieure à 60 ml/mn => **2,5 mg/kg IV q12h**
- Entre 40 et 59 ml/min => **2,5 mg/kg IV q24h**
- Inférieure à **40 ml/min** : éviter, envisager autre option ou demander l'avis d'un infectiologue ou de la pharmacie

En cas de synergie, pour le traitement des infections à Gram positif (endocardite) ; si clairance de la créatinine :

- Egale ou supérieure à 60 ml/min => 1 mg/kg IV q8h
- Entre 40 et 59 ml/min => 1 mg/kg IV q12h
- Entre 30 et 39 ml/min => 1 mg/kg IV q24h

Les concentrations cibles (pic en mg/l) en fonction du site infectieux sont :

- Pneumonie, bactériémie => **7-8 mg/l**
- Diverticulite, infection intra-abdominale, cellulite => **6-7 mg/l**
- Infection urinaire => **5-6 mg/l**
- Synergie pour infections à Gram+ (endocardite) => **3-5 mg/l**

Pour toutes ces indications, le creux doit être inférieur à 0.5 mg/l et parfois on accepte **1mg/l** [150]

N.B. : Ces pics suggérés selon le site de l'infection sont basés sur des opinions d'experts et non pas sur des données probantes. En présence d'une infection sévère, des pics plus élevés pourraient être visés.[150]

III.5.2. Indications :

La gentamicine (solution injectable de gentamicine [sous forme de sulfate] dans du chlorure de sodium à 0,9 %) est indiquée dans le traitement des infections graves suivantes : bactériémies et septicémies, infections des voies respiratoires, infections des voies urinaires, infections des

os, de la peau et des tissus mous (y compris les brûlures) et infections intra-abdominales, notamment les péritonites.

L'emploi de la gentamicine peut être envisagé pour le traitement d'infections à staphylocoques lorsque d'autres médicaments potentiellement moins toxiques sont contre-indiqués et que des tests de sensibilité bactérienne ainsi que le jugement clinique le justifient.

La gentamicine doit uniquement être utilisée pour traiter des infections causées par des bactéries sensibles ou présumées telles. Lorsqu'ils existent, les résultats de cultures et les renseignements sur la sensibilité doivent être pris en compte au moment de choisir ou de modifier le traitement antibactérien. En l'absence de ces renseignements, les données sur l'épidémiologie locale et les profils de sensibilité peuvent guider le choix empirique d'un traitement.

La gentamicine est le plus fréquemment utilisée en association en vue d'obtenir une synergie bactéricide, prévenir l'émergence des résistances mais aussi élargir le spectre d'activité du traitement. Toutefois, elle peut être utilisée en monothérapie pour la prise en charge de certaines infections urinaires comme les pyélonéphrites aiguës de l'adulte ou de l'enfant, notamment en cas d'allergies aux bêta-lactamines ou de résistance aux céphalosporines de troisième génération ; aussi bien que le traitement des pyélonéphrites gravidiques ; etc.[64,125,143]

Ses indications ne sont limitées qu'aux :

- Chocs septiques non documentés ;
- Traitements probabilistes des infections à risque (infections nosocomiales tardives, infections sur corps étranger) ;[152]
- Sujets à risque (immunodéprimés en sepsis sévère, nouveau-nés, mucoviscidose) ;
- Certaines infections urinaires ;
- Infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp*, entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase (*Serratia sp*, *Enterobacter sp*, *Citrobacter sp.*), certaines infections à entérocoques ou à *Streptococcus viridans* et du groupe B
- Endocardites infectieuses à coques à Gram positif et à *Bartonella sp.* ;
- Listérioses et méningites à *Listeria monocytogenes*. [143,153]

III.5.2.1. Marge thérapeutique :

Il convient de définir deux zones thérapeutiques, l'une pour la C_{max}, l'autre pour la C_{min}.

- Administrations en doses fractionnées :
 - $5\mu\text{g/ml} < C_{\text{max}} < 12\mu\text{g/ml}$
 - $C_{\text{min}} < 2\mu\text{g/ml}$
- Administration en DUJ :
 - C_{max} : 15 à 25 $\mu\text{g/ml}$
 - C_{min} : $< 1\mu\text{g/ml}$ [150]

III.5.2.2. Durée du traitement :

La toxicité rénale et auditive sont reliées à la durée du traitement. La littérature stipule qu'une durée de traitement supérieure à 5 à 7 jours constitue un facteur indépendant de toxicité. En temps normal, le traitement à base d'un aminoside peut-être interrompu au bout de 48 à 72 heures (période correspondant le plus souvent à l'obtention des résultats de l'antibiogramme) si la documentation microbiologique le permet. En situation différente, c'est-à-dire en absence de données microbiologiques, le traitement devra être poursuivi jusqu'à 5 jours au maximum, selon l'évolution clinique y compris chez les patients neutropéniques en sepsis sévère ou choc septique. Ce protocole est cependant réalisable, à l'exception des situations particulières comme la prise en charge des endocardites, des infections ostéoarticulaires notamment sur matériel étranger, etc. La durée du traitement limitée à 5 jours constitue donc un bon compromis entre les avantages en termes de bactéricidie et les risques de survenue d'une toxicité rénale ou auditive.[143]

III.6. Contre-indications :

Sont enregistrées comme contre-indications à la gentamicine : les allergies aux aminosides, aux sulfites et parabène, la myasthénie, l'insuffisance rénale, l'hypo-acousie, le poids (moins de 50 Kg)etc. Cependant, elles restent toutes contestables.[147]

III.7. Effets indésirables et surdosage :

Les effets indésirables les plus redoutés de la gentamicine sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité. On cite également : le blocage neuromusculaire, l'hypersensibilité en cas

d'utilisation topique, la toxicité hématologique et nerveuse, ainsi que les effets indésirables gastro-intestinaux.

III.7.1. Néphrotoxicité

La physiopathologie de la toxicité rénale des aminosides est complexe et imparfaitement connue. Schématiquement, les aminosides sont filtrés sous forme non métabolisée et réabsorbés par les tubules rénaux. Après fixation sur des récepteurs membranaires phospholipidiques, ils pénètrent dans les cellules tubulaires où ils induisent des modifications structurales ou fonctionnelles (inhibition des phospholipases, libération de radicaux libres, anomalie de fonction mitochondriale...) aboutissant à la mort cellulaire.

L'administration en dose unique quotidienne des aminosides devrait être effectuée dans la grande majorité des cas et pourrait limiter le risque de toxicité rénale. Il faut cependant rappeler que lorsqu'une synergie antibiotique est recherchée entre bêta-lactamine et aminoside, comme par exemple lors du traitement d'une infection à entérocoque, des injections pluriquotidiennes doivent être préférées.

Le deuxième volet important de la prévention des néphropathies liées aux aminosides est l'indication d'une bithérapie antibiotique et le choix de cette classe médicamenteuse chez un sujet à risque d'insuffisance rénale.[154]

Généralement, l'atteinte est réversible après l'arrêt du traitement mais peut prendre plusieurs jours. Les recommandations actuelles sont d'éviter les aminosides autant que possible chez les patients avec l'insuffisance rénale. Si l'on doit toutefois les utiliser, il faut commencer avec une dose de charge et adapter la dose de maintien en fonction du GFR. Le suivi des taux plasmatiques est essentiel.[155,156]

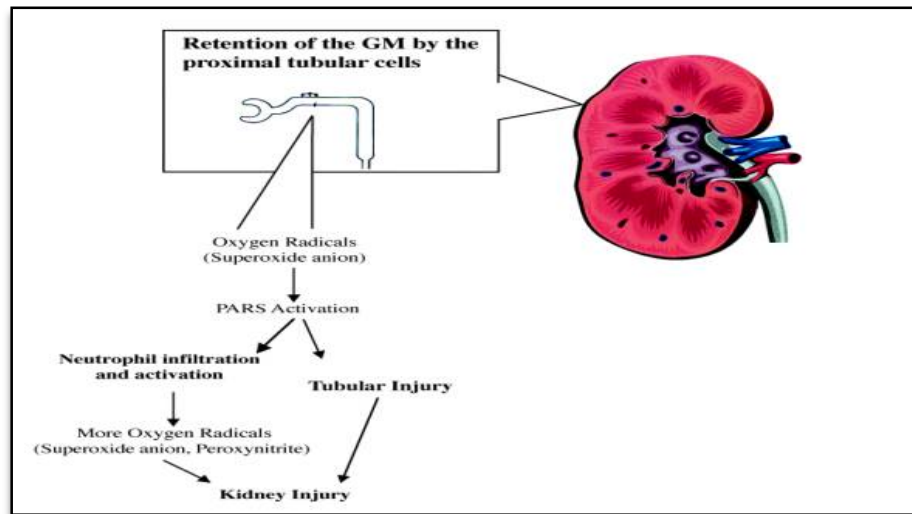


Figure 11: Schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine [154]

III.7.2. Ototoxicité :

L'ototoxicité causée par la gentamicine est souvent bilatérale et symétrique. Les symptômes peuvent se développer en trois à cinq jours à quelques semaines et peuvent progresser jusqu'à l'arrêt du traitement. L'incidence de l'ototoxicité induite par la gentamicine varie de 2 % à 25 % de patients traités [150], avec des variations selon la durée d'exposition [124]

L'ototoxicité peut être causée par divers mécanismes concomitants : Perturbation de la synthèse des protéines mitochondriales, hyperactivation des récepteurs et formation des radicaux libres. Cette toxicité dépend à la fois de la dose d'exposition et à la prédisposition génétique.[124]

La gentamicine a la propriété de se fixer aux ribosomes des mitochondries des cellules eucaryotes, entraînant la production de radicaux libres toxiques pour les cellules ciliées de l'oreille interne. Cela se traduit par une surdité prédominant dans les aigus, observée le plus souvent chez des patients âgés et ayant reçu un traitement prolongé. En dehors de cette toxicité temps dépendante, des cas de surdité profonde et irréversible ont été rapportés après exposition à de très faibles doses de gentamicine chez des sujets prédisposés, porteur d'une mutation des ribosomes mitochondriaux, par réaction idiosyncrasique

L'ototoxicité est réversible chez environ 50% des patients, mais une surdité permanente est souvent observée chez des patients qui ont une perte d'ouïe supérieure à 25 dB et dont les symptômes ont tardivement débuté et ont progressé après l'arrêt du traitement. A noter que l'ototoxicité et la néphrotoxicité se manifestent rarement chez un même patient, de même que la toxicité vestibulaire et la toxicité cochléaire sont rarement vues chez un même patient. La susceptibilité à la toxicité cochléaire est au moins partiellement influencée par des facteurs génétiques.[156,157]

III.7.3. Blocage neuromusculaire :

Généralement observé lors d'administration concomitante des aminosides avec d'autres médicaments interférant avec la transmission neuromusculaire ou en cas de maladies sous-jacentes, d'hypocalcémie ou hypomagnésémie. Il survient rarement mais est potentiellement fatal. Une augmentation rapide des concentrations sériques, comme lors d'administration IV en bolus, est un facteur de risque ; il est par conséquent recommandé d'étendre la perfusion sur 20 à 30 minutes surtout chez des patients recevant des doses élevées pour prévenir ce blocage neuromusculaire.[158]

III.7.4. Autres effets secondaires :

Dès la première injection, un choc anaphylactique ou un bronchospasme peut être provoqué par les sulfites de l'excipient, essentiellement chez asthmatiques. [158]

III.8. Interactions médicamenteuses :

Sur le plan pharmacocinétique, aucune interaction significative n'a été décrite jusqu'à présent. Cependant, on observe une potentialisation de l'action des agents curarisants, des myorelaxants, et de certains anesthésiques généraux ; lorsque ces derniers sont administrés parallèlement avec la gentamicine. Les diurétiques eux-mêmes ototoxiques (furosémide, acide étacrynique....) augmentent la concentration plasmatique de la gentamicine et de là ses effets indésirables.

En fonction des médicaments associés, il existe des

- Associations contre-indiquées : Céfaloridine, dérivés du platine, autres aminosides.
- Associations déconseillées : elliptinium, polymyxines, toxine botulique

- Associations à prendre en compte : amphotéricine B en IV, céphalosporines injectables, ciclosporines, curarisants, diurétiques de l'anse, tacrolimus, vancomycine, Zalcitabine
- Association synergique avec : Bêta-lactamines (sans mélanger en perfusion car incompatibilité), acide fusidique, fosfomycine, rifampicine, vancomycine, teicoplanine, fluoroquinolones, macrolides, synergistines.

Pour prévenir le risque d'incompatibilités physico-chimiques, il est conseillé de ne pas mélanger dans le même flacon de perfusion la gentamicine avec d'autres médicaments notamment l'héparine et les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines).

De plus, la gentamicine peut entraver la réponse immunitaire au vaccin à virus vivant contre la typhoïde et réduire l'efficacité du vaccin BCG (bacille de Calmette-Guérin) ; par conséquent, son administration en concomitance avec ces vaccins est à éviter.

Elle peut aussi accroître le risque de blocage neuromusculaire s'il est administré en concomitance avec la toxine botulinique. Éviter l'utilisation concomitante ; sinon, surveiller la fonction respiratoire.[64,125,159]

III.9. Grossesse et allaitement :

III.9.1. Grossesse :

La gentamicine ne doit pas être administrée aux femmes enceintes, à moins que les avantages ne l'emportent sur les risques pour le fœtus. L'utilisation de gentamicine pour injection chez les femmes enceintes n'a pas été évaluée. La gentamicine, traversent la barrière placentaire et peut pénétrer dans le sérum fœtal et le liquide amniotique. De ce fait, chez la femme enceinte, l'utilisation de la gentamicine ne doit-être limitée qu'aux cas sévères et en absence d'autre alternative. S'il y a eu la prise en charge de la femme enceinte par la gentamicine, il est préférable d'évaluer la fonction auditive du nouveau-né (oto-émissions).[147,160]

III.9.2. Allaitement :

Lors du traitement par la gentamicine, l'allaitement demeure possible. Cependant, certaines données mentionnent que la gentamicine peut avoir des effets indésirables graves chez les nourrissons allaités ; il importe donc de décider de cesser soit l'allaitement, soit le traitement, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère. L'innocuité et l'efficacité de la gentamicine pour injection chez les femmes qui allaitent n'ont pas été établies. La gentamicine est excrétée dans le lait maternel humain; il est donc possible que des concentrations de gentamicine détectables soient présentes chez les nourrissons allaités.[147,160]



Chapitre IV

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA



CHAPITRE IV : MODELISATION THERAPEUTIQUE DE LA VANCOMYCINE ET LA GENTAMICINE

IV.1. Généralités :

IV.1.1. La modélisation thérapeutique :

La modélisation thérapeutique des antibiotiques implique leurs paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ces paramètres sont utilisés pour déterminer la dose optimale, le schéma d'administration et la durée du traitement pour un patient donné. La modélisation prend également en considération des facteurs tels que l'âge, le poids, la fonction rénale et les autres médicaments que le patient prenne en association. L'objectif est de maximiser l'effet thérapeutique de l'antibiotique tout en minimisant le risque d'effets secondaires et de toxicité.[161]

IV.1.2. L'Optimisation thérapeutique :

L'optimisation thérapeutique des antibiotiques consiste à trouver le schéma posologique le plus efficace et le plus sûr pour un patient particulier. Cela implique de prendre en compte divers facteurs spécifiques au patient tels que l'âge, le poids, la fonction rénale et les médicaments concomitants, ainsi que le type et la gravité de l'infection traitée.

Les principaux objectifs de l'optimisation thérapeutique sont d'atteindre des concentrations thérapeutiques de l'antibiotique dans la circulation sanguine pendant une durée suffisante, de minimiser le risque de toxicité et d'effets secondaires et de s'assurer que l'antibiotique atteint le site de l'infection à une concentration adéquate pour traiter l'infection.

Pour atteindre ces objectifs, diverses stratégies peuvent être employées telles que l'ajustement de la dose basé sur des principes pharmacocinétiques/pharmacodynamiques.

Il est important de noter qu'une surveillance individualisée des concentrations de l'antibiotique dans la circulation sanguine dans le cadre du suivi thérapeutique

pharmacologique est nécessaire pour s'assurer que l'effet thérapeutique souhaité est atteint et pour minimiser le risque d'effets indésirables.[134,162]

IV.1.3. Le suivi thérapeutique pharmacologique :

IV.1.3.1. Définition :

La notion du STP a vu le jour avec l'essor de la pharmacologie clinique en tant que discipline indépendante dans les années 1960 et le développement des concepts fondamentaux de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique.[163]

Selon l'Association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT), le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est : «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 démontrés 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)». [164] Il peut être résumé en trois étapes successives :

- La mesure précise et fiable de la concentration sanguine d'un médicament (ou exposition au médicament) ;
- L'interprétation de cette valeur de concentration en fonction des connaissances disponibles sur les relations concentrations-effets de ce médicament ;
- Le calcul et la proposition d'une posologie à l'aide d'une modélisation pharmacocinétique, permettant a priori de maximiser les chances de succès du traitement chez un individu donné. [22]

IV.1.3.2. Objectifs :

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) a pour objectif d'optimiser le rapport bénéfice-risque en permettant d'obtenir et de maintenir, chez un patient donné, une concentration sanguine de médicament associée à l'efficacité thérapeutique (diminuant ainsi le taux d'échecs thérapeutiques liés à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante), tout en minimisant le risque d'effets indésirables et/ou toxiques des médicaments (liés à une dose excessive).[165]

IV.1.3.3. Intérêt :

Il est plus adapté de déterminer la relation concentration-effet clinique (efficacité, toxicité) que la relation dose-effet clinique pour de nombreux médicaments du fait que l'effet pharmacologique dépend de la quantité ou de la concentration en principe actif au niveau des sites d'action mais aussi en raison des grandes variabilités intra et interindividuelles de la relation dose-effet et la relative difficulté à les anticiper.

Etant donné qu'il est impossible de déterminer la quantité ou la concentration en principe actif au niveau des sites d'action ; la mesure de la concentration sanguine du médicament se présente comme une alternative.[164,166]

IV.2. Pharmaco-bactériologie des antibiotiques :

L'antibiothérapie vise en partie à l'éradication bactérienne rapide ainsi que la prévention de l'apparition des résistances. Une inadéquation du traitement, inhérente aux molécules utilisées ou liée à des intervalles inadaptés entre les prises, se révèle néfaste à la fois pour le patient et pour la communauté par l'augmentation du risque d'apparition de résistance. Il est donc indispensable de prendre en considération les différents paramètres prédictifs de l'efficacité de la molécule utilisée à savoir ses paramètres pharmacocinétiques (demi-vie d'élimination, volume de distribution, concentrations sériques et tissulaires, C_{min} ...) et pharmacodynamiques (bactéricidie temps ou concentration-dépendante, effet post antibiotique...). [134,162]

IV.2.1. Paramètres pharmacocinétiques importants en antibiothérapie :

L'efficacité d'un antibiotique dépend de sa capacité d'atteindre le germe exactement au niveau du site infectieux. Cette pénétration dépend d'une part du tissu infecté et d'autre part, du schéma posologique retenu. La disposition des données cinétiques tissulaires permet d'établir les modalités d'administration offrant la meilleure adéquation possible entre profils pharmacocinétiques et modes de bactéricidie in vitro, tout en intégrant l'éventualité d'un EPA.

Le raccourcissement de la durée de l'antibiothérapie est de plus en plus envisageable grâce à la mise à disposition de molécules ayant à la fois une grande efficacité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques optimisées, principalement la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) et la pénétration tissulaire (V_d).

La connaissance de quelques paramètres est nécessaire à une bonne compréhension de la pharmacocinétique des antibiotiques à savoir [167]:

IV.2.1.1. C_{max} (concentration maximale, pic) :

Il s'agit de la plus forte concentration plasmatique en principe actif obtenue après administration du médicament. C'est un paramètre majeur de l'efficacité des antibiotiques concentration-dépendant (fluoroquinolones, aminoglycosides...).[168]

IV.2.1.2. T_{max} :

C'est le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale après administration du médicament. Il est spécifique à chaque molécule et dépend de la voie d'administration.

Plus le T_{max} est court, plus la résorption du médicament est rapide et plus la C_{max} sera élevée.[168]

IV.2.1.3. C_0 (concentration résiduelle) :

Elle correspond à la concentration plasmatique en principe actif obtenue à la fin d'un intervalle d'administration d'un médicament soit juste avant la prise suivante de celui-ci quelle que soit la voie d'administration et après avoir atteint un état d'équilibre (« steady state »). Bien sûr ce paramètre n'a pas de sens dans le cas d'une perfusion continue. En pratique, la $C_{rés}$ est un bon témoin de l'efficacité des antibiotiques temps-dépendant (pénicillines, céphalosporines, glycopeptides...), elle permet aussi de juger du niveau d'accumulation d'un antibiotique dans l'organisme et donc du niveau de risque de toxicité. Lorsqu'elle est inférieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) il peut y avoir risque de sélection de mutants résistants..[168]

IV.2.1.4. C_{ss} (concentration moyenne à l'équilibre) :

C'est la concentration obtenue au plateau d'équilibre lors d'une perfusion continue. Sa valeur rapportée au niveau de sensibilité des bactéries va conditionner en partie l'intensité de la bactéricidie des antibiotiques temps-dépendants.

IV.2.1.5. V_d (volume apparent de distribution) :

Facteur de proportionnalité entre la quantité de principe actif dans l'organisme et sa concentration plasmatique. Il est le reflet de la répartition d'un médicament dans l'organisme. Il dépend de la liaison aux protéines plasmatiques et cellulaires, du débit sanguin au niveau des tissus ou des organes, des volumes liquidiens de l'organisme et de la nature physicochimique de la molécule (les molécules liposolubles passent plus facilement les membranes cellulaires). Il s'agit d'un paramètre éminemment variable chez les patients de réanimation en particulier lorsqu'ils reçoivent de grandes quantités de solutés de remplissage.

IV.2.1.7. T 1/2 (demi-vie plasmatique d'élimination) :

Le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un médicament à un instant t soit diminuée de moitié. Elle dépend du volume apparent de distribution (VD) et de la clairance totale (CL_T), $T_{1/2} = 0,693 \times VD / CL_T$. La demi-vie plasmatique est parfois utilisée pour déterminer le temps nécessaire pour atteindre un état d'équilibre. Ce temps est estimé à cinq fois la demi-vie. Elle permet aussi de définir une dose de charge pour les molécules ayant une demi-vie longue (supérieure à 20 heures). Ce paramètre varie énormément chez les patients de réanimations puisqu'il va être influencé par la fonctionnalité des émonctoires et les techniques d'épuration ou d'assistances respiratoires éventuellement mises en place.

IV.2.1.8. Clairance plasmatique :

Elle est définie par la formule suivante : $Cl = Dose / AUC$, où l'AUC correspond à la surface sous la courbe décrivant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps. L'AUC donne une mesure globale de la quantité totale de médicaments auquel est exposé l'organisme. De nombreux ATB ont une clairance rénale (hydrophile non métabolisé) : leur élimination est liée à la fonction rénale et au débit de perfusion du rein. Ainsi, de grandes variations de ce paramètre pharmacocinétique peuvent exister au sein d'une même famille ou entre les différentes familles d'antibiotiques. Ce paramètre intervient dans le choix de la fréquence d'administration de l'antibiotique, en rapport avec son efficacité, sa diffusion tissulaire, sa toxicité, et son éventuel effet post-antibiotique.[21]

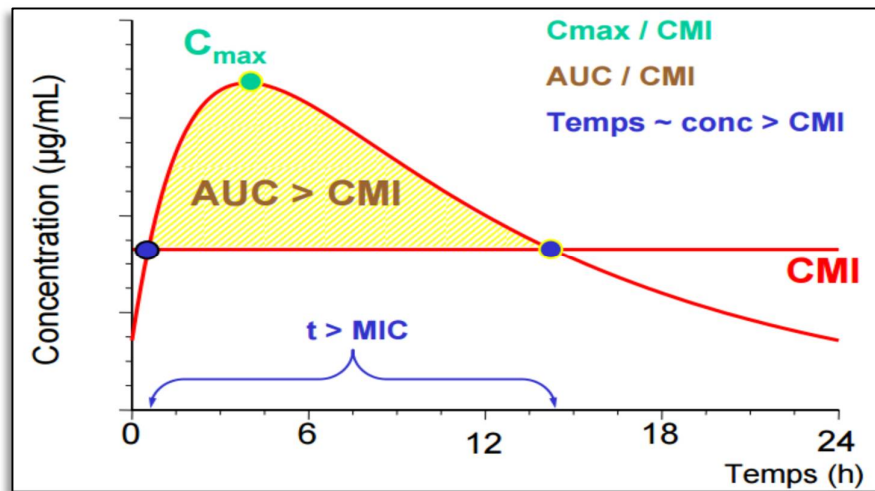


Figure 12: Paramètres PK en relation avec l'activité des ATB [168]

IV.2.2. Paramètres pharmacodynamiques importants en antibiothérapie:

Pour tout antibiotique, ses paramètres pharmacocinétiques et ses modalités d'utilisation doivent concorder avec ses paramètres pharmacodynamiques (à savoir ses modalités de bactéricidie dynamique). Il est donc indispensable de connaître les paramètres pharmacodynamiques prédictifs de son efficacité bactério-clinique et de son aptitude à prévenir l'émergence de résistance, et de connaître les valeurs pré-requises pour ces paramètres afin de les optimiser par des posologies et des schémas adaptés. La classification des antibiotiques repose sur le critère pharmacodynamique prédominant de leur activité bactéricide et permet de distinguer deux classes :

- Les antibiotiques concentration-dépendant (ex : les aminosides) : leur efficacité est d'autant plus rapide et intense que la C_{max} est élevée
- Les antibiotiques temps-dépendant (ex : les glycopeptides) : leur efficacité est liée au temps de contact entre l'antibiotique et la bactérie au-delà d'une concentration seuil supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI).[169,170]

IV.2.2.1. Concentration minimale inhibitrice CMI :

La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'un organisme après 24h d'incubation dans un milieu de croissance spécifique.[171]

IV.2.2.2. Concentration prévenant les mutants (CPM) :

La CPM est la plus faible concentration prévenant la croissance de mutants résistants lorsqu'un inoculum de 10×10 UFC/ml est étudié.[171]

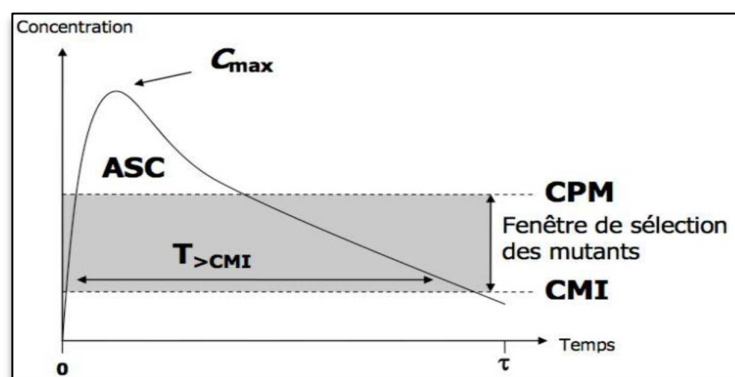


Figure 13: Paramètres pharmacodynamiques en antibiothérapie [171]

IV.2.2.3. Effet post-antibiotique (EPA) :

L'EPA correspond au maintien du pouvoir bactériostatique d'un antibiotique alors que sa concentration est inférieure au seuil d'efficacité. La durée de l'effet post-antibiotique permet de déterminer l'intervalle d'administration (la fréquence) optimal.

L'EPA, lorsqu'il existe, est étroitement lié à une longue demi-vie d'élimination, puisqu'il dépend de la concentration en antibiotique et du temps de contact entre la bactérie et celui-ci. L'EPA apparaît plus important dans le cas des antibiotiques dont le mode d'action est d'inhiber la synthèse protéique ou la réplication de l'ADN, et semble lié à la vitesse de l'efflux des antibiotiques du cytoplasme des bactéries. [52] Toutefois, il

faut noter que l'EPA décroît avec le temps, c'est-à-dire que l'EPA de la première dose sera plus importante que celle des doses suivantes : c'est **la réaction adaptative**. [18]

IV.2.3. Corrélation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les résultats bactériocliniques de l'antibiothérapie :

Un des objectifs principal de la pharmacocinétique (PK) est de calculer les paramètres PK tels que la concentration plasmatique maximale (C_{max}), la concentration résiduelle ($C_{rés}$), la concentration à l'état d'équilibre (C_{ss}), le volume apparent de distribution (V_d), l'aire sous la courbe ($ASC_{0-24\text{ h}}$) généralement calculée entre l'intervalle de temps 0 et 24 heures qui permettent d'apprécier qualitativement et quantitativement les différentes phases pharmacocinétiques obtenues à partir du profil des concentrations plasmatiques de l'antibiotique en fonction du temps. L'effet antibiotique (PD) est quantifié en intégrant les paramètres PK à la concentration minimale inhibitrice (CMI) spécifique de chaque bactérie [172,173].

L'effet antibiotique mesuré permet de classer les antibiotiques en deux catégories principales :

- Les antibiotiques dits « **concentration dépendant** » lorsque l'augmentation des concentrations plasmatiques entraînent une augmentation de l'effet antibiotique.
- Et les antibiotiques dits « **temps dépendant** » lorsque l'effet antibiotique dépend du temps durant lequel les concentrations plasmatiques (C_{ss}) sont supérieures à l'objectif d'efficacité nécessaire pour éradiquer la bactérie documentée.

En fonction de cette classification, des paramètres PK/PD peuvent être calculés pour optimiser la réponse antibiotique et guider le clinicien.

La connaissance approfondie des propriétés des antibiotiques permet d'accorder leurs propriétés pharmacocinétiques à leur pharmacodynamie afin d'optimiser leur efficacité.

Les études expérimentales ont permis d'identifier des paramètres prédictifs du succès thérapeutique et bactériologique.[172]

IV.2.3.1. Antibiotiques concentration-dépendants :

Pour cette classe d'antibiotiques, le critère prédictif de l'efficacité est le **QI** (C_{max}/CMI), auquel s'ajoute l'ASIC (AUC/CMI). Le **QI sérique maximal** (C_{max}/CMI) est le pourcentage de succès thérapeutique, il permet de prédire l'émergence de la résistance. Il est étroitement lié à la demi-vie d'élimination, à la fréquence d'administration, et au pic sérique [174]. Un rapport C_{max}/CMI supérieur à 8–10 était associé à une probabilité de succès clinique de 90 % à sept jours, ce qui a conduit au développement du schéma posologique d'administration des aminosides en une DUJ. Ce schéma coïncide aussi avec une néphrotoxicité moindre par saturation du transport actif dans le parenchyme rénal ; l'EPA majeur, prolongé, concentration dépendant; faible risque de sélection de mutants résistants.[141]

IV.2.3.2. Antibiotiques temps dépendants :

Le paramètre prédictif de l'efficacité des antibiotiques temps-dépendants est le **T > CMI**, c'est à dire le temps pendant lequel les concentrations sériques seront supérieures à la CMI ou plusieurs fois la CMI pour la bactérie ciblée, selon la famille d'antibiotique. Pour ce type d'antibiotiques, d'une façon générale, et sauf rares exceptions, le paramètre important sera aussi le « **QI sérique résiduel** » (C_{min}/CMI). La valeur cible à atteindre pour ce paramètre est variable, parfois même au sein de la même famille. Dans les infections sévères de réanimation par exemple, l'objectif à atteindre est de l'ordre de $T > 5-8 CMI = 100 \%$, autrement dit, il faut atteindre un quotient inhibiteur résiduel égal à 5-8, soit une concentration de 5 à 8 fois la CMI, et ce pour 100 % de temps entre les doses. Pour avoir une **T > CMI** on peut envisager :

- Perfusion continue avec ou sans dose de charge (s'assurer de la stabilité de l'ATB pendant 24h à température de la salle) ;
- Raccourcir le délai entre 2 administrations pour les ATB à courte $t_{1/2}$;
- Préférer les ATB à $T_{1/2}$ longue.

En dépit du mode d'action bactéricide d'une molécule, la demi-vie d'élimination conditionne de manière importante les différents paramètres prédictifs de l'efficacité.

A posologie égale, le $T > CMI$ sera d'autant plus important que la demi-vie de la molécule sera longue. Ainsi, pour obtenir une AUC importante, l'administration d'une dose d'une molécule à longue demi-vie (ex. vancomycine) sera équivalente à des doses multiples d'un antibiotique à demi-vie courte (ex. gentamicine). [175]

Tableau 7: Aperçu de la différence des paramètres PK/PD avec les propriétés dynamiques des ATB.[171]

Paramètres étudiés	Bactéricidie Concentration-dépendante	Bactéricidie Temps-dépendante
Efficacité maximale	Concentration la plus élevée possible	Concentration supérieure au seuil d'efficacité
Vitesse de bactéricidie	Rapide (d'autant plus que la concentration est élevée)	Lente (et indépendante de la concentration)
Effet post-antibiotique (EPA)	Prolongé in vivo (1 à 4 h in vitro)	Absent ou court, sauf exception
Recroissance bactérienne secondaire	Retardée par l'existence d'un EPA	Effective dès que la concentration descend sous le seuil d'efficacité
Schéma posologique à favoriser	Administration rapide de fortes doses (si la tolérance le permet)	Maintien de concentrations efficaces (ex : perfusion continue)
Intervalle d'administration	Allongé, par rapport à celui suggéré a priori par la demi-vie d'élimination	Etabli selon le seuil d'efficacité, la dose et la demi-vie d'élimination
Critères d'efficacité • Pharmacocinétique • PK-PD	C_{max} , C_{min} , QI, ASIC	C_{min} $T > CMI$
Adaptation de posologie	Priorité à l'allongement de l'intervalle de prise	Priorité à la diminution de la dose

IV.3. Suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques :

IV.3.1. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine :

IV.3.1.1. Justification du STP pour la gentamicine :

La gentamicine qui est un antibiotique concentration-dépendant, nécessite à ce titre l'obtention d'une concentration plasmatique élevée au pic afin d'atteindre les objectifs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ils possèdent cependant un index thérapeutique étroit et une importante variabilité interindividuelle (modification des concentrations sanguines du médicament en fonction du patient) et intra individuelle (modification des concentrations sanguines du médicament en fonction des variations de l'état physiopathologique). Ils présentent également une toxicité rénale et auditive. Tous ces facteurs justifient le suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine. [153, 165, 176]

IV.3.1.2. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques utilisés pour le STP de la gentamicine :

Comme pour tous les antibiotiques concentration-dépendants ; pour le suivi thérapeutique de la gentamicine, les paramètres suivants sont utilisés :

- Le quotient inhibiteur C_{max}/CMI (QI) : Ce rapport est le paramètre le plus prédictif de l'efficacité de cet antibiotique. Le **QI sérique maximal** (C_{max}/CMI) est le pourcentage de succès thérapeutique, il est prédictif de l'émergence de la résistance. Ce paramètre est étroitement lié à la demi-vie d'élimination, la fréquence d'administration, et le pic sérique. Un rapport C_{max}/CMI supérieur à 8–10 était associé à une probabilité de succès clinique de 90 % à sept jours, c'est la raison qui a conduit au développement du schéma posologique d'administration de la gentamicine en une DUJ. Ceci coïncide aussi avec une néphrotoxicité

moindre par saturation du transport actif dans le parenchyme rénal ; un effet post antibiotique (EPA) majeur, prolongé, concentration dépendant ; faible risque de sélection de mutants résistants.[141,177]

- Le rapport aire sous la courbe des concentrations (ASC/CMI) : Ce rapport est étroitement relié au QI tant que les molécules concernées possèdent une demi-vie d'élimination relativement courte. Il traduit l'imprégnation globale de l'organisme par un principe actif, mais n'est pas très discriminant quant au profil pharmacocinétique.[167,178]

IV.3.1.3. Relation entre les concentrations et efficacité pharmacologique:

L'activité bactéricide de la gentamicine est intense (le nombre de bactéries survivantes à 24 heures est souvent inférieur à 0,01 % de l'inoculum initial) et rapide (« vitesse de bactéricidie » élevée) en proportionnalité étroite avec la concentration sérique maximale en antibiotique (C_{max} ou pic). Les zones thérapeutiques sont, pour une dose unique journalière : $C_{max} = 15$ à $25 \mu\text{g/ml}$. La concentration maximale (C_{max}) devrait être de huit à dix fois la concentration minimale inhibitrice (CMI). Le dosage du pic plasmatique (C_{max} , évaluant l'efficacité) est conseillé après la première injection chez les patients ayant des infections sévères, surtout si des modifications pharmacocinétiques sont probables. Ce dosage est à effectuer 30 minutes après la fin de la perfusion.[22,24]

L'analyse des données de 4 essais cliniques incluant 236 patients présentant une infection à bactérie gram-négatif a montré qu'il existait une relation entre **la réponse au traitement et le rapport de la concentration maximale sur la concentration minimale inhibitrice** (C_{max}/CMI) des aminosides (gentamicine, Tobramycine et Amikacine). Un rapport $C_{max}/CMI > 8-10$ a permis d'obtenir plus de 90 % de réponse clinique.[179]

IV.3.1.4. Relation concentration-toxicité :

Il est relativement difficile de définir avec précision, en clinique, les conditions d'apparition tant de l'oto- que de la néphrotoxicité, bien que les processus de toxicité en

eux-mêmes soient assez bien connus. La toxicité de la gentamicine est essentiellement liée au temps de contact entre l'antibiotique et les cellules de la bordure en brosse du tube contourné proximal ou les cellules sensorielles cochléo-vestibulaires. Il apparaît donc logique d'éviter de multiplier le nombre de contacts journaliers de ces tissus avec de fortes concentrations, ce qui est en faveur d'un espacement maximum des doses, cependant compatible avec les contraintes de la bactéricidie.[180]

La toxicité rénale est indépendante de la concentration plasmatique obtenue au pic (C_{max}). Pour les toxicités auditive et vestibulaire, aucune donnée ne montre l'existence d'une corrélation avec le niveau de concentration plasmatique obtenue au pic, même si le traitement est administré en dose unique journalière.[24]

Quant à la concentration résiduelle (C_0) renseigne essentiellement sur la toxicité rénale et auditive, où un STP de routine est recommandé, avec adaptation posologique formelle. [18] Pour une dose unique journalière, la C_{min} doit être inférieure à 0.5 µg/ml. L'interprétation des résultats est fonction de la gravité de l'infection, des caractéristiques du patient et des modalités d'administration. Généralement, une C_{min} trop élevée impose un espacement de l'intervalle entre deux administrations, et une concentration maximale trop faible (après contrôle du résultat) impose une augmentation prudente de la posologie.[24]

IV.3.1.5. Intérêt et place du STP de la gentamicine :

La gentamicine possède un index thérapeutique étroit justifiant le suivi thérapeutique pharmacologique. Pour la demi-vie, la variabilité intra-individuelle représente la moitié de la valeur atteinte par la variabilité interindividuelle (25 % versus 40 %).

Celle de la clairance et du volume central est plus importante et supérieure à la variabilité interindividuelle (38 % et 52 % versus 23 % et 35 % respectivement).

Cette forte variabilité pharmacocinétique a des conséquences cliniques importantes. A la notion de dose unique standard s'oppose des concentrations sanguines variées. Pour garantir l'efficacité du traitement, il est nécessaire d'évaluer périodiquement la situation

des patients pour tenir compte de la variabilité pharmacocinétique. Ces variabilités peuvent se traduire par une inefficacité du traitement avec le développement de germes résistants et/ou une toxicité notamment une néphrotoxicité et une ototoxicité surtout lors de traitement prolongé.

Le suivi thérapeutique de la gentamicine permet une augmentation de son efficacité et une réduction de sa toxicité, ce qui peut se manifester par un gain clinique et économique. La modélisation pharmacocinétique permet l'estimation de paramètres individuels du patient et le calcul de la posologie nécessaire pour atteindre une concentration cible déterminée. Ceci contribue à rationaliser l'usage des aminosides.[133]

IV.3.2. Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine :

Ce suivi vise à garantir l'efficacité de l'antibiothérapie, d'éviter les effets indésirables et de minimiser les coûts.[14]

IV.3.2.1. Justification du STP pour la vancomycine :

La vancomycine présente une faible marge thérapeutique ; une relation entre concentration et toxicité et une relation entre concentration minimale et efficacité ; une variabilité pharmacocinétique interindividuelle considérable.

Le suivi thérapeutique est indispensable chez les nouveau-nés, les insuffisants rénaux, les personnes âgées et les patients déjà traités par des médicaments néphrotoxiques.[65]

Il est recommandé de faire un STP dans les situations suivantes :

- Durée de traitement prévue > 5 jours ;
- Fonction rénale diminuée (< 50 ml/min) ou variable ;
- Hémodialyse ;
- Prise concomitante de médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques (aminosides, furosémide, amphotéricine B, cyclosporine, etc.) ;

- Patients avec volume de distribution ou clairance de la vancomycine altérés : brûlé, obèse, soins intensifs, utilisateurs de drogues IV, femmes enceintes, pédiatrie, néoplasie.

Le STP n'est pas recommandé chez les adultes ayant une fonction rénale normale et pour une durée de traitement en IV < 5 jours ; ou pour une antibiothérapie peros.[62, 65, 181,182]

IV.3.2.2. Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamique utilisé pour le STP de la vancomycine :

Différents paramètres PK et PD de suivi thérapeutique ont été proposés pour la Vancomycine :

- Le temps (t) pendant lequel la concentration sérique de la vancomycine reste en dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) : $T > CMI$;
- Le ratio surface sous la courbe de la concentration sérique de la vancomycine avec le temps sur la CMI : AUC/CMI ;
- Concentration sérique maximal sur la CMI : C_{max}/CMI .

Les études de la PK et de la PD de la vancomycine ont recommandé l' AUC/CMI comme le paramètre de choix, basé en partie sur des données des modèles animaux, des études in vitro, et des études humaines limitées.[26,183–186]

IV.3.2.3. Relation entre concentration plasmatique et efficacité Bactériocliniques :

L'activité de la vancomycine est indépendante de la concentration maximale, elle dépend plutôt du temps passé au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Il n'y aurait pas de corrélation directe linéaire entre la concentration plasmatique et l'efficacité du traitement, surtout en ce qui concerne la concentration maximale (pic). En

conséquence, les pics auraient une utilité limitée comme prédicteur de l'efficacité clinique.

Il est important de savoir que le paramètre pharmacocinétique – aire sous la courbe divisée par la concentration minimale inhibitrice (AUC/CMI) – est la pierre angulaire pour la réussite du traitement à la vancomycine.[187]

Il existe un degré élevé de variabilité interindividuelle entre une concentration résiduelle mesurée et la valeur réelle de l'AUC. La discordance mathématique entre l'AUC et les valeurs résiduelles est bien décrite dans la littérature. L'AUC est le reflet de l'exposition cumulée pour une période de temps (par exemple 0-24 h). En revanche, le creux est un seul point mesuré de l'exposition à la fin de l'intervalle de dosage. Il est déraisonnable de s'attendre à ce qu'une seule mesure à la fin de l'intervalle de dosage soit représentative de l'ensemble du profil concentration-temps. Cet écart entre l'AUC et le creux a des implications claires pour la pratique clinique. Des valeurs minimales de 15-20 mg / L ne garantissent pas une cible AUC / CMI optimale chez les patients présentant des infections dues à SARM avec des valeurs de CMI vancomycine supérieure à 1 mg / L [185]

Historiquement, le calcul de l'AUC par la formule linéaire-trapézoïdale soit relativement simple, il est souvent trop encombrant de recueillir plusieurs niveaux de concentrations sur un intervalle de dosage. Pour cela, deux approches innovantes simplifiées ont été récemment identifiées pour estimer les valeurs d'AUC avec un biais faible et une haute précision en utilisant seulement une ou deux concentrations antimicrobiennes.[188]

L'intégration de la CMI vraie au STP permettrait d'individualiser la dose de l'antibiothérapie en fonction de la sensibilité du germe isolé pour chacun des patients et ce afin d'obtenir des concentrations cibles efficaces tout en limitant la toxicité.

Selon les recommandations de l'IDSA et l'ASHP, lors d'infections à *S. aureus* résistant à la méticilline, le rapport (AUC/CMI) doit être supérieur à 400. Ce qui signifie que plus

la CMI est élevée, plus la dose administrée de la vancomycine doit être élevée pour respecter le rapport de 400. Sinon, il y a risque non négligeable d'échec thérapeutique. Donc, lorsque la CMI est ≥ 2 mg/ml alors la dose requise de vancomycine ne peut être atteinte sans risque de provoquer de la toxicité chez le patient.[26] Selon les nouvelles recommandations, une alternative à la vancomycine doit être envisagée si la CMI du *S. aureus* est ≥ 2 mg/ml. [189,190]

IV.3.2.4. Relation entre concentration plasmatique et toxicité :

L'ototoxicité induite par la vancomycine se manifeste généralement sous forme d'acouphènes réversibles. Elle est rapportée lors d'utilisation d'une haute dose de vancomycine à des concentrations plasmatiques de plus de 80 mg/l, ce qui est largement supérieur aux concentrations maximales atteintes de nos jours (35 à 50 mg/l). Son incidence varie de moins de 2% à 5.5%. La néphrotoxicité quant à elle, est rapportée chez seulement 5 à 7 % des patients recevant de la vancomycine en monothérapie, et s'est avérée réversible à l'arrêt du médicament. Certains auteurs rapportent une augmentation significative de la néphrotoxicité avec des creux supérieurs à 10 mg/l, d'autres tolèrent des creux jusqu'à 20 mg/l sans rapporter une augmentation d'atteinte rénale. La valeur exacte à laquelle le risque de néphrotoxicité est augmentée reste très controversée. Le pic n'a quant à lui peu de lien avec l'incidence de néphrotoxicité.[191–193]

En fait, l'atteinte d'un creux inférieur à 15 mg/l est généralement associée à des pics inférieurs à 40 mg/l, une valeur sécuritaire au point de vue de la toxicité. Par contre, l'absence d'une relation claire entre la toxicité et les concentrations plasmatiques de vancomycine a favorisé l'abandon du monitoring traditionnel (pics et creux) de la vancomycine par plusieurs cliniciens.[189,194,195]

IV.3.2.5. Intérêt et place du STP de la vancomycine :

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de cet antibiotique temps dépendant vise à assurer l'efficacité du traitement et éviter l'apparition de résistance en ciblant des concentrations résiduelles supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI). Secondairement, le STP est indiqué chez les sujets à risque de néphrotoxicité notamment l'insuffisant rénal. Il doit être généralement réalisé à l'équilibre (2-3 jours après l'initiation du traitement) ou dans les 24 h pour les sujets à risque.[14]



Partie Pratique

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA



Objectifs de l'étude

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA

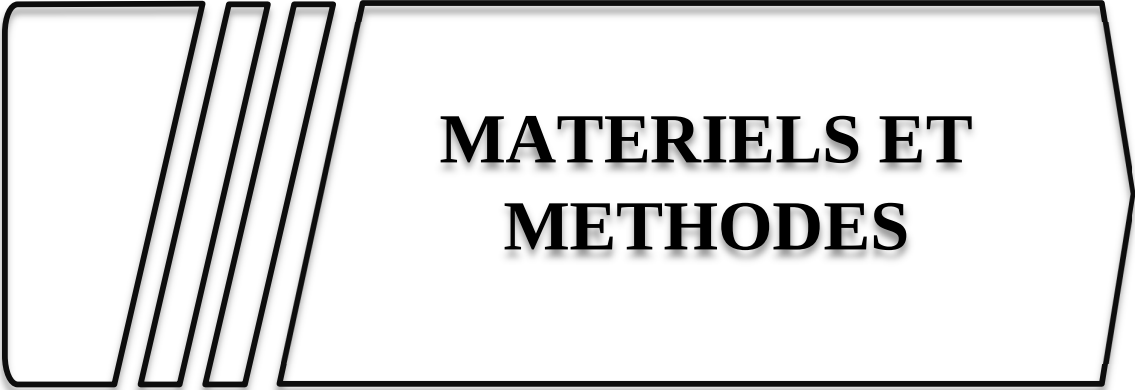
I. Objectifs de l'étude :

I.1. Objectif principal :

Evaluer en pratique courante l'utilisation de la vancomycine et la gentamicine, et Instaurer une relation PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans le suivi thérapeutique pharmacologique.

I.2. Objectifs secondaires :

- Optimiser l'utilisation de la vancomycine et la gentamicine dans le milieu hospitalier afin d'assurer un maximum d'efficacité et de sécurité.
- Corréler la relation entre les doses administrées et les taux plasmatiques de la gentamicine/ vancomycine.
- Corréler la relation entre les taux plasmatiques de la gentamicine/vancomycine et l'âge des patients.
- Corréler la relation entre les taux plasmatiques de la gentamicine/vancomycine et le poids des patients.
- Corréler la relation entre les taux plasmatiques de la gentamicine/vancomycine et la clairance de la créatinine.
- Sensibiliser et évaluer les pratiques des professionnels de santé des trois CHU à propos de ces deux antibiotiques.



MATERIELS ET METHODES

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA

II. MATERIELS ET METHODES :

II.1. Type de l'étude :

- Il s'agit d'une étude multicentrique prospective, évaluatrice à trait descriptif.
- Notre étude a été réalisée sur un échantillon empirique et basé sur un recrutement clinique opportun. Le recrutement a été fait au fur et à mesure, et la taille de l'échantillon dépendait de la durée de l'étude et de la fréquence de l'administration de la vancomycine et la gentamicine.

II.2. Période de l'étude :

Notre étude s'est étalée sur une durée de cinq ans, répartis en trois périodes :

- **La première période** (deux ans) : durant laquelle, nous avons procédé à la récolte des prélèvements relatifs au dosage de la vancomycine/ la gentamicine administrés aux patients répondant aux critères d'inclusion et de non inclusion, Nous avons également procédé au recueil de leur données et leur suivi durant l'antibiothérapie.
- **La deuxième période** (une année et demie) : le recrutement des patients s'est arrêté à cause de la mobilisation des services pour l'hospitalisation des cas de la COVID19, et l'interdiction de l'accès pour des mesures de sécurité.
- **La troisième période** (une année et demie) : durant cette période nous avons poursuivi l'étude des cas, nous avons effectué une analyse complète de nos résultats obtenus et nous avons élaboré ce document.

II.3. Lieu de l'étude :

II.3. 1. Services cliniques de recrutement des patients :

Cette étude s'est déroulée au niveau de trois centres hospitalo-universitaires de la wilaya de Constantine et de Annaba :

- CHU de Constantine (Dr BENBADIS) : Service de réanimation médicale, service des brûlés, service de neurochirurgie, service de chirurgie générale.

→ Les CHU de Annaba :

- CHU IBN ROCHD : service de chirurgie générale, urgence chirurgicale et service de traumatologie.
- CHU IBN SINA : service des brûlés, service de cardiologie, service d'endocrinologie.

II.3.2. Laboratoires de toxicologie pour la réalisation des dosages :

Les dosages des deux antibiotiques ont été effectués au niveau du service de Toxicologie du CHU IBN SINA de Annaba, et au niveau du laboratoire de toxicologie du CHU Dr BENBADIS de Constantine.

II.3.3. Laboratoires de microbiologie :

Notre étude a été réalisée en étroite collaboration avec les laboratoires de microbiologie, pour l'identification des germes pathogènes, la réalisation de l'antibiogramme, et la détermination des CMI.

- Laboratoire de microbiologie du CHU BENBADIS Constantine.
- Laboratoire de microbiologie CAC Annaba.

II.4. Population de l'étude :

II.4.1. PATIENTS :

Patients éligibles sur la base de critères d'inclusion et de non inclusion.

II.4.1.1. CRITERES D'INCLUSION :

LES PATIENTS DEVAIENT REpondre AUX CRITERES D'INCLUSIONS SUIVANTS :

- Patients de sexe féminin et masculin.
- Adultes de plus de 15 ans.
- Patients recevant une antibiothérapie à base de vancomycine ou gentamicine par voie parentérale, que ce soit en association avec d'autres agents anti-infectieux ou non.

- Patients hospitalisés au niveau des services suscitées ayant acceptés de faire le suivi thérapeutique pharmacologique des deux antibiotiques utilisés à but prophylactique ou curative pendant au moins 5 jours.

II.4.1.2. Critères de non inclusion :

- Patients âgés moins de 15 ans.
- Patients recevant de la gentamicine ou la vancomycine pour une durée moins de 5 jours.

II.4.1.3. Critères d'exclusion :

Des patients ont été inclus initialement à l'étude puis exclus pour :

- ✓ Une hypersensibilité à l'un des deux antibiotiques étudiés.
- ✓ L'arrêt de l'antibiothérapie après l'obtention des résultats de l'antibiogramme où l'antibiotique en question s'est avéré non actif.
- ✓ Les prélèvements réalisés au niveau du bras servant à la perfusion de l'antibiotique.

II.5. Paramètres prédictifs à déterminer :

II.5. 1. Paramètres pharmacocinétiques :

II.5. 1.1. Pour la gentamicine :

Lorsque la durée de traitement prévue par la gentamicine est inférieure ou égale à 72 heures : aucun dosage n'est requis (sauf si la situation clinique l'exige).

Si la durée de traitement prévue est plus de 72 heures : la concentration résiduelle C_0 (le creux) est déterminée avant l'administration de la 3^{ème} ou la 4^{ème} dose. Répéter 2 fois par semaine si le traitement se prolonge ou selon la situation clinique.

- **La concentration résiduelle C_0** : obtenue à la fin d'un intervalle d'administration d'un médicament soit 30 min avant la prise suivante de celui-ci, quelle que soit la voie d'administration, et après avoir atteint un état d'équilibre « steady state ».

La concentration résiduelle de la gentamicine ne doit pas dépasser 0.5 µg/ml pour une administration quotidienne unique. On peut tolérer une C_0 jusqu'à 1 µg/ml en cas d'administration en doses fractionnées. [131]

- **La Concentration maximale C_{max} (pic)** : la plus forte concentration plasmatique en principe actif obtenue après administration du médicament. C'est un paramètre majeur de l'efficacité des antibiotiques concentration-dépendant (Gentamicine).[167]

Les zones thérapeutiques des concentrations maximales (C_{max}) recommandées pour la gentamicine varient en fonction du schéma posologique. Pour une dose unique journalière, les C_{max} recommandées se situent entre 15 et 25 µg/ml. Cependant, en cas d'administration en doses fractionnées, les pics suggérés dépendent du site de l'infection. Par exemple, pour les infections à Gram+ (comme l'endocardite) où une synergie est recherchée, les C_{max} doivent se situer entre 3 et 5 µg/ml. [131,150]

II.5. 1. 2. Pour la vancomycine :

Le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine est appliqué quand la durée de traitement prévue est de plus de 72 heures, les prélèvements sont réalisés jusqu'à l'atteinte de l'état d'équilibre (5-7 $T_{1/2}$), 48 heures après la première administration.

Pour estimer quand les concentrations sériques de vancomycine à l'état d'équilibre seront atteintes on calcule la demi-vie ($T_{1/2}$) comme suit :

$$K_e = 0.00083 \times (Cl_{cr} + 0.0044)$$

$$T_{1/2} = 0.693 / K_e$$

$$\text{Atteinte des concentrations à l'équilibre : } 5 \times T_{1/2}$$

Les paramètres pharmacocinétiques à déterminer sont :

- **La concentration résiduelle C_0 (creux)** : elle correspond à la concentration plasmatique en principe actif obtenue à la fin d'un intervalle d'administration de l'antibiotique, soit juste avant la prise suivante de celui-ci quelle que soit la voie d'administration, et après avoir atteint un état d'équilibre (« steady state »). Bien sûr ce paramètre n'a pas de sens dans le cas d'une perfusion continue. [196]

En pratique, la C_0 est un bon témoin de l'efficacité des antibiotiques temps-dépendant (pénicillines, céphalosporines, glycopeptides...), elle permet aussi de juger du niveau d'accumulation d'un antibiotique dans l'organisme et donc du niveau de risque de toxicité.

En cas de **perfusions IV en discontinu**, elle est réalisée 30 min avant l'administration de la 3^{ème} dose de la vancomycine (ou même avant la 4^{ème} ou la 5^{ème} dose).[196]

En cas d'adaptation posologique, la C_0 doit être recherchée 48 heures après le changement de la posologie. Le dosage doit être répété 2 fois par semaine si le traitement se prolonge ou selon la situation clinique.

La majorité des directives (Clinical practice guidelines CPG) recommande que les concentrations résiduelles (creux) de vancomycine doivent être maintenues au-dessus de 10 µg/ml pour éviter le développement de résistance à la vancomycine

La plupart des CPG recommandaient un creux plus élevé chez les patients atteints d'infections bactériennes, endocardite, ostéomyélite, méningite et pneumonie nosocomiale, mais qui ne dépasse pas 20 µg/ml. [196,197]

Tableau 8: Fourchettes thérapeutiques des C_0 de la vancomycine selon le type d'infection.[198]

Concentrations résiduelles C_0 cibles (µg/ml) dans les Infections de la peau et des tissus mous sans bactériémie, et les infections urinaire sans bactériémie	10 - 15 µg/ml
Concentrations résiduelles C_0 cibles (µg/ml) dans les infections sévères (endocardites, Bactériémie,...)	15 -20 µg/ml

- **La concentration à l'équilibre C_{ss} :** c'est la concentration obtenue au plateau d'équilibre en cas d'administration par perfusion continue. Pour avoir la C_{ss} , le prélèvement est recherché pendant l'administration de la 3^{ème} dose de la vancomycine, et 48 heures après un changement de posologie. C'est la concentration obtenue au plateau d'équilibre lors d'une perfusion continue. Sa valeur rapportée au niveau de

sensibilité des bactéries va conditionner en partie l'intensité de la bactéricidie des antibiotiques temps-dépendants

- **L'AUC_{0-24h}** : L'estimation de l'AUC_{24h} sera plus précise en utilisant les mesures de concentrations sériques au pic et creux, comparativement à une mesure unique au creux. Cette affirmation est particulièrement vraie chez les patients obèses (IMC ≥ 30).

$$AUC_{24h} = \text{Dose journalière} / CL_{\text{vanco}}$$

Cette formule n'est valable qu'à l'état d'équilibre pharmacocinétique et suppose de pouvoir estimer la clairance de la vancomycine. Ceci est possible à partir de la fonction rénale et/ou de méthode de régression à partir de concentrations mesurées, mais de façon plus ou moins précise.[197,199]

$$CL_{\text{vanco}} = [0.705 (Cl_{Cr}) + 4] * 0.06$$

Dans le cadre d'une perfusion IV continue, on peut convertir ce ratio en mesure de C_{ss} en calculant une AUC moyenne sur 24 heures (AUC₂₄) en multipliant la C_{ss} par le nombre d'heures, en l'occurrence 24. La C_{ss} cible recommandée est donc comprise entre 20 et 25 mg/l, qui correspond donc bien à une AUC journalière comprise entre 480 et 600 mg*h /L. [197,199]

$$AUC_{24} = C_{ss} * 24$$

II.5. 2. Paramètres pharmacodynamiques :

- **CMI** : la concentration minimale inhibitrice est la plus petite concentration d'antibiotique qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures de culture à 37°C. Cette valeur caractérise l'effet bactériostatique d'un antibiotique.

- **AUC_{24h}/CMI** : calculé pour les antibiotiques « temps-dépendant » comme la vancomycine. Viser un ratio AUC_{24h} /CMI entre 400-600 est l'objectif PK/PD à atteindre
- **C_{max}/CMI** : calculé pour les antibiotiques « concentration-dépendante » comme la gentamicine. L'effet thérapeutique est maximal si le ratio C_{max}/CMI est ≥ 8 à 10.

II.5. 3. La clairance de la créatinine :

La clairance de la créatinine est couramment utilisée comme indicateur de la fonction rénale, et puisque la gentamicine est éliminée presque exclusivement par filtration glomérulaire, les estimations de la clairance de la créatinine sont souvent utilisées pour déterminer les doses initiales de gentamicine.

Pour le calcul de la clairance à la créatinine (Clcr), la formule de Cockcroft-Gault a été appliquée, en utilisant un poids de dosage pour les patients dont le poids réel est supérieur de 10 % de leur poids idéal.

Poids de dosage (kg) = poids idéal + 0,4 (poids réel – poids idéal)

Poids idéal (kg) :

→ Homme : 50 kg + (0.9 (taille en cm – 152.4))

→ Femme : 45,5 kg + (0.9 (taille en cm – 152.4))

II.6. Recueil des données sur les patients :

Des visites régulières chaque jour ont été effectuées durant toute la période de l'étude dans les services cliniques concernés ; afin de sélectionner les patients qui ont nécessité une antibiothérapie à base de la vancomycine ou la gentamicine.

Des examens bactériologiques ont été demandés pour pouvoir déterminer les CMI et la sensibilité des agents pathogènes en cas de présence d'infection.

Un suivi thérapeutique pharmacologique, en se basant sur la détermination des concentrations plasmiqes de la vancomycine et de la gentamicine a été réalisé en

collaboration avec les médecins traitants et en consultant les fiches de traitement et les dossiers médicaux.

Une fiche de renseignements a été élaborée avec la collaboration du service de pharmacologie de l'EHU Oran, et remplie pour chaque patient admis à l'étude et répondant aux critères d'inclusion, en collaboration avec les cliniciens de chaque service.

Ces fiches du suivi thérapeutiques comportaient 8 rubriques, comprenaient les données énumérées ci-après et qui sont nécessaires à l'évaluation de l'antibiothérapie : (**Annexe I**)

- Etablissement de soin demandeur de l'analyse
- Identification du patient : âge, sexe, poids, durée de séjour (jours), cause d'hospitalisation.
- Le type d'infection nécessitant une antibiothérapie par la vancomycine ou la gentamicine : site de l'infection, date du début de l'infection, profil bactériologique (antibiothérapie prophylactique ou curative, probabiliste ou documentée), l'identification du pathogène et sa CMI.
- Renseignement sur l'antibiotique à doser (vancomycine ou gentamicine) : avec la date du début du traitement, sa posologie et la voie d'administration la durée préconisée du traitement, la dernière modification de la posologie...
- Les examens biologiques : qui sont indispensables pour interpréter correctement les résultats (la créatininémie, FNS)
- Les antécédents médicaux des patients et les pathologies associées,
- Les traitements en cours : leur posologie et rythme d'administration,
- Renseignement sur le prélèvement sanguin effectuée : date du prélèvement ; le moment du prélèvement par rapport à l'administration de l'antibiotique concerné, et le résultat du dosage pour chaque prélèvement d'antibiotique.

D'autres interventions pharmaceutiques ont été effectuées après l'évaluation de l'utilisation de la vancomycine ou la gentamicine, en tenant compte de l'état physiopathologique des patients, leurs pathologies associées, et leurs traitements en cours. Ceci a été réalisée grâce à la fiche d'intervention pharmaceutique développée par le service

de pharmacologie de l'EHU Oran, qui a permis d'identifier les problèmes liés à la thérapeutique et de proposer des recommandations adaptées aux cliniciens (Annexe II)

II.7. Appareils :

Système analyseur SIEMENS VIVA-E pour le dosage de la gentamicine : VIVA-E est un analyseur automatique basé sur la technique EMIT, utilise en combinaison avec certains réactifs pour la mesure diagnostic in-vitro d'analytes dans les échantillons de sérum, plasma, urine et des solutions aqueuses standards.



Figure 14: L'analyseur VIVA-E®



Figure 15: Rotor réactifs (1) et Rotor échantillons (2)

- Turbidimètre pour la préparation des suspensions bactériennes.
- Réfrigérateur pour la conservation des échantillons patients.
- Etuve pour l'incubation et pré- incubation.
- Centrifugeuse pour la préparation des échantillons patients.

- Siemens Microscan Walkaway 96 plus, pour la confirmation de la souche et de l'antibiogramme.

II.8. Réactifs :

- **Coffret-réactifs EMIT[®] 2000 Vancomycine Essay :**

- **Réactif 1 Enzyme**

Vancomycine marquée à la G6PDH bactérienne (0.21 U/ml), tampon HEPES, Sérum-albumine bovine, agents conservateurs et stabilisants.

- **Réactif 2 - Anticorps/substrat**

Anticorps monoclonaux de souris dirigés contre la vancomycine (27 µg/ml), sérum-albumine bovine, G6P (44mM), NAD (36 mM), agents conservateurs et stabilisants

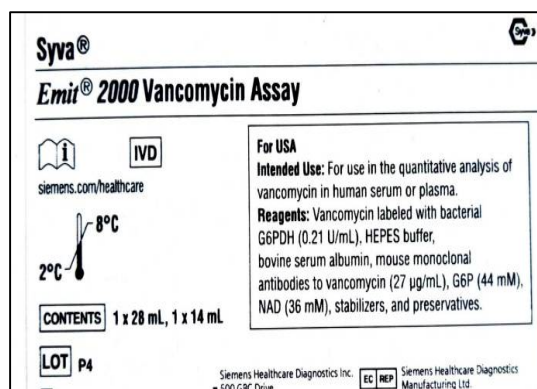


Figure 16: Coffret-réactifs EMIT[®] 2000 gentamicine

- **Coffret-calibrateurs EMIT[®] 2000 Vancomycine calibrators :** six flacons (a, b, c, d, e, f) de 14 ml chaque contenant des concentrations de vancomycine allant de 0 ; 5 ; 10 ; 20 ; 30 ; 50 µg/ml.

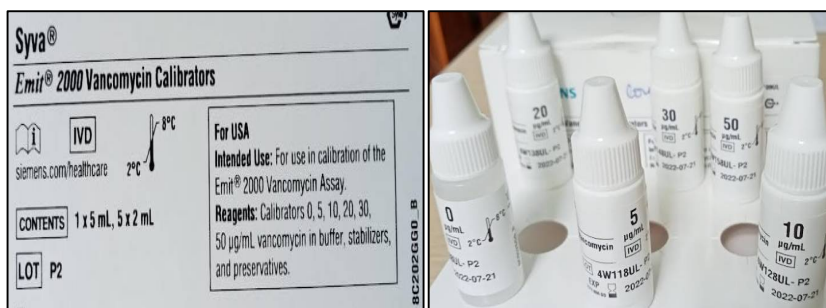


Figure 17: Coffret-calibrateurs EMIT® 2000 Vancomycine Calibrators.

- **Coffret-réactifs test EMIT® 2000 Gentamicine plus : (Figure 18)**
 - **Réactif 1** : anticorps/substrat (flacon de 28ml) : anticorps monoclonaux de souris anti-gentamicine (8,5µg/ ml) ; glucose-6-phosphate (22mm) ; nicotinamide adénine dinucléotide (18mm) ; conservateurs, notamment de l'azide de sodium a < 0,1% ; stabilisants.
 - **Réactif 2** enzymatique (flacon de 14ml) : gentamicine marquée à la glucose-6-phosphate déshydrogénase bactérien (0,46 u/ml) ; tampon tris ; conservateurs, notamment de l'azide de sodium a < 0,1% ; stabilisants.
- **Coffret-Calibrateurs EMIT® 2000 Gentamicine plus** : six flacons (a, b, c, d, e, f) de 14 ml chaque contenant des concentrations de gentamicine allant de 0 ; 0,6 ; 2 ; 4 ; 6 ; 10 µg/ml. (Figure 18).



Figure 18: Appareils, Réactifs et consommables

II.9. Consommables :

- Tubes sec et EDTA (figure18) ; tubes Eppendorf ; godets cupules ;
- Seringues et épicroâniennes ;
- Gants purifiés ; compresses stériles ; portoir ; micropipettes et embouts ; pipettes pasteur ; tubes à écouvillon stérile ;
- Gélose Mueller-Hinton ;
- Gélose Chapman ;
- Disques d'antibiogrammes
- Eau distillée, eau physiologique

II.10. Méthode de dosage :

II.10.1. Principe de la technique de dosage :

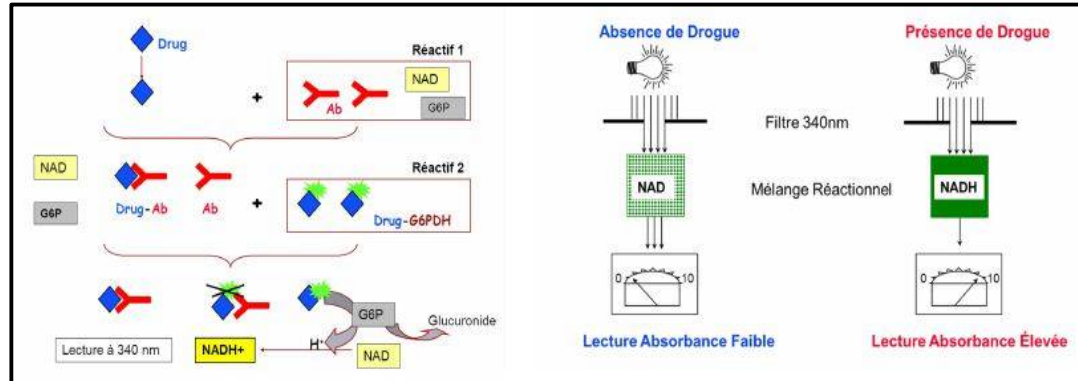
Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) qu'on a effectué se fonde sur la détermination des concentrations plasmatiques de la gentamicine et de la vancomycine réalisable par une méthode immuno-enzymatique sur l'analyseur automatique de type SIEMENS VIVA-E.

II.10.1.1. Dosage de la gentamicine et la vancomycine par la technique immuno-enzymatique :

EMIT (Enzyme Multiplied-base Immuno assay Technology) est une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de 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 les sites de liaison des anticorps. L'activité enzymatique diminue lors de la liaison avec l'anticorps ; par conséquent, la concentration du médicament dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique. L'enzyme activée convertit le nicotinamide adénine dinucléotide oxyde (NAO) 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 réduite que par l'enzyme d'origine bactérienne



(*Leuconostoc mesenteroides*) utilisée dans le test.

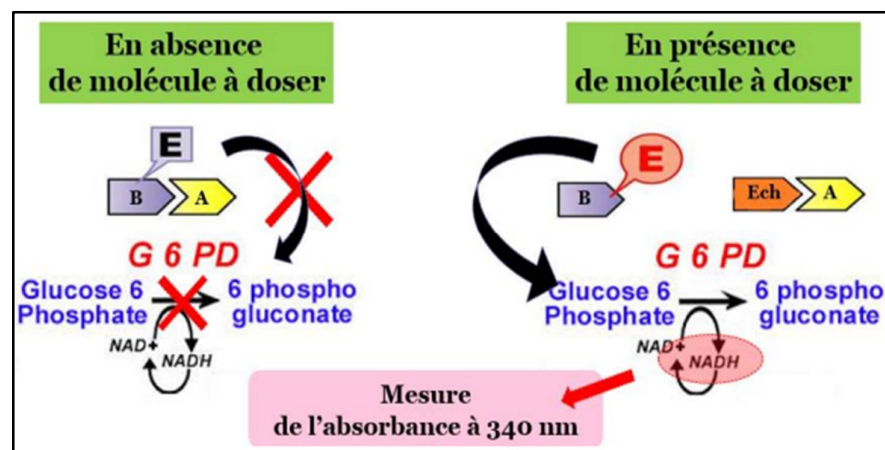


Figure 19: Principe de dosage par technique EMIT et méthode de mesure principe d'analyse par méthode EMIT

II.11. Procédure du suivi thérapeutique :

II.11.1. Phase pré-analytique :

II.11.1.1. Modalités de prélèvement :

- Les prélèvements sanguins ont être réalisé sur tube sec ou contenant de l'EDTA, avec un volume de 2 ml à 4 ml.
- Les prélèvements veineux périphériques ont été réalisés par des infirmiers expérimentés, le plus souvent dans une veine du pli du coude, du bras opposé à celui servant à la perfusion de l'antibiotique.
- Les prélèvements ont été effectués à l'état d'équilibre des concentrations, 48 heures après le début de l'administration de l'antibiotique concerné (à partir de la 3^{ème} dose).
- Pour les malades en perfusion continue de vancomycine (par un dispositif automatique : seringue électrique qui administre des volumes bien déterminés de la vancomycine à des intervalles de temps réguliers), le prélèvement se fait à n'importe quel moment de la perfusion pour déterminer la C_{ss} .
- Pour les malades en perfusion discontinue de vancomycine (IVL) ou perfusion de gentamicine (DUJ ou Administration en doses fractionnées), deux prélèvements sanguins ont été réalisé :
 - Dans la demi-heure qui précède l'administration de la dose suivante (avant la 3^{ème} dose), pour la détermination de la concentration résiduelle C_0 .
 - Entre 30 et 45 minutes après la fin de la perfusion pour la détermination du pic C_{max} .
- Dans le cas d'administration de la gentamicine par voie IM ; la C_{max} a été déterminé à partir de prélèvement sanguin réalisé 60 min après la fin de l'injection.
- En cas d'adaptation posologique, des nouveaux prélèvements devaient être effectués 48 heures après le changement de posologie (établissement d'un nouvel équilibre)
- Un creux devait être répéter au minimum 2 fois par semaine si le traitement se prolongeait ou selon la situation clinique
- Les heures de prélèvement doivent être scrupuleusement respectées.

NB : On s'assurait que le patient ne présente pas un ictère ou une acidose lactique, ainsi un état de jeune n'est pas nécessaire.

II.11.1.2. Acheminement des prélèvements et conservations :

Les prélèvements provenant des différents services des CHU ont été acheminés directement (< demi-heure) aux laboratoires de Toxicologie , à température ambiante (< 25°C).

Le sang total a été centrifugé dans un délai de 3 heures, à 2500 tour/min pendant 5 minutes, les sérums ou les plasma (300 µl) ont été récupéré dans des tubes Eppendorf, conservé entre 2 et 8 °C au maximum 24 heures, ou congelé à -20 °C au-delà de 24 heures. Les cycles congélation décongélation sont à éviter.

NB : Stabilité des analytes en fonction des conditions de transport et de conservation :

- A 2-8°C : 6 semaines ;
- A < -20 °C : 6 mois.

Le dosage des antibiotiques devait être effectué dans les 24 heures suivant le prélèvement pour pouvoir adapter les posologies des antibiotiques concernés si c'est nécessaire.

II.11.2. Phase analytique :

II.11.2.1. Dosage de la Gentamicine :

a. Procédure technique pour le dosage de la Gentamicine :

Le test E+MIT® 2000 Gentamicine Plus de l'analyseur SIEMENS VIVA-E détermine avec exactitude les concentrations totales (fractions liées et non-liées à des protéines) de gentamicine dans le sérum ou le plasma humain contenant 0,25-10 µg/ml (0.5-22 µmol/l) de gentamicine. Même si les échantillons sont hémolysés, lipidiques ou ictériques, le système reste précis sans aucune perturbation.

Le niveau de sensibilité de ce test est de 0,25 µg/ml, cela représente la plus faible concentration mesurable de la gentamicine pouvant être distinguée de 0 µg/ml avec un niveau de confiance de 95%

Les réactifs du test EMIT® 2000 Gentamicine Plus sont fournis prêt à l'emploi et peuvent être utilisés dès leur sortie du réfrigérateur (2-8°C). Ils doivent être transférés uniquement dans des récipients pour réactifs en plastique de l'analyseur. Les deux flacons réactifs sont installés dans les puits correspondant dans le rotor réactif. Après utilisation, les flacons des réactifs sont soigneusement refermés avec leurs bouchons d'origine correspondant.

Tableau 9 : Réactifs utilisés, leur conservation et manipulation

	Conservation	Manipulation
	Avant ouverture et après ouverture des flacons	
Coffret des réactifs	- Entre 2 et 8°C couvercles bien serrés : stables jusqu'à la date d'expiration - Ne pas congeler les réactifs, et ne pas les exposer à plus de 32°C. - Les réactifs troubles ou jaunes peuvent indiquer une contamination ou une dégradation et doivent être jetés	Peuvent être utilisés immédiatement après leur sortie du réfrigérateur. Les réactifs sont susceptibles de former des bulles et de la mousse. Avant de les charger, inspecter les réactifs et éliminer les bulles.
Les calibrant	- Conservation entre 2 et 8°C : stables jusqu'à la date d'expiration. - La calibration est stable pendant 14 jours.	A température ambiante. Les replacer aussitôt entre 2 et 8°C après leur utilisation
Les contrôles	- Stables entre 2 et 8°C jusqu'à la date d'expiration.	A température ambiante. Les replacer aussitôt entre 2 et 8°C après leur utilisation

b. Calibration, validation et contrôle qualité :

Le test EMIT® 2000 Gentamicine Plus doit être calibré à l'aide d'une méthode de calibration standard (en 6 points). Pour cela, on analyse les calibrateurs EMIT® 2000 Gentamicine Plus (A, B, C, D, E et F). Un seul échantillon de chaque flacon est nécessaire pour effectuer une calibration. On met 6 gouttes dans un godet cupule, idem pour les 6 calibrateurs et on les dépose par ordre de concentration croissant dans le rotor réactif, l'automate est lancé et une courbe d'étalonnage a été correctement obtenue. Un échantillon

de chacun des contrôles doit être analysé afin de pouvoir évaluer et valider la calibration du système. Ce contrôle de qualité est fait à chaque fois avant de procéder au dosage automatique des échantillons de patients. Lorsque la calibration du dosage de gentamicine a été acceptée et mémorisée, tous les échantillons des patients, même des jours qui suivent, peuvent être analysés sans effectuer de nouvelle calibration, sauf si un coffret-réactifs portant un nouveau numéro de lot est utilisé ; les valeurs des contrôles se situent hors des limites spécifiées ou un délai de 2 semaines a été dépassé. Par contre, on valide le système en testant les contrôles si un nouveau lot de réactifs ayant le même numéro de lot est utilisé. Les calibrateurs Gentamicine Plus sont fournis prêt à l'emploi et peuvent être utilisés dès leurs sortie du réfrigérateur (2-8°C).

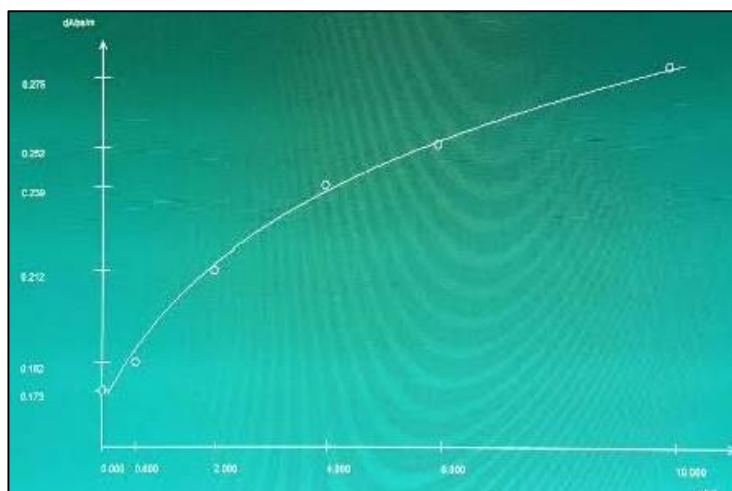


Figure 20: Courbe d'étalonnage de la gentamicine

Tableau 10: Contrôles utilisés pour le dosage de la gentamicine

Contrôles	TDM1	TDM2	TDM3
Gentamicine ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	2.9	4.8	6.6
Intervalle de confiance (IC)	2.55 – 3.60	4.78 – 6.96	6.03 – 9.24
Cible	3.08	5.88	7.63

II.11.2.2. Dosage de la vancomycine :

a. Procédure technique pour le dosage de la vancomycine :

Le test EMIT[®] 2000 Vancomycine de l'analyseur SIEMENS VIVA-E quantifie avec exactitude la vancomycine présente dans le sérum ou le plasma humain à des concentrations allant de 2.0 à 50 µg/ml (1.3-34 µmol/l) de vancomycine.

Le Seuil de sensibilité du Dosage de Vancomycine EMIT[®] 2000 est égal à 2,0 µg/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%

Les réactifs du test EMIT[®] 2000 Vancomycine sont fournis prêt à l'emploi et peuvent être utilisés dès leurs sortie du réfrigérateur (2-8°C). Ils doivent être transférés uniquement dans des récipients pour réactifs en plastique de l'analyseur. Les deux flacons réactifs sont installés dans les puits correspondant dans le rotor réactif. Après utilisation, les flacons des réactifs sont soigneusement refermés avec leurs bouchons d'origine correspondant.

b. Calibration, validation et contrôle qualité :

Le test EMIT[®] 2000 Vancomycine doit être calibré à l'aide d'une méthode de calibration standard (en 6 points). Pour cela, on analyse les calibrateurs EMIT[®] 2000 Vancomycine (A, B, C, D, E et F). Un seul échantillon de chaque flacon est nécessaire pour effectuer une calibration.

La méthode de calibration se fait de la même manière quelle de la Gentamicine.

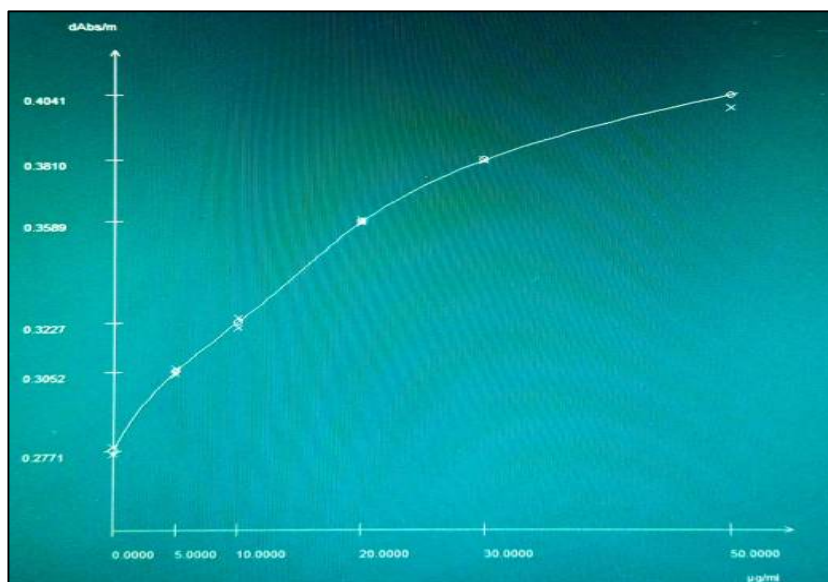


Figure 21: Courbe d'étalonnage de la vancomycine

Tableau 11: Contrôles utilisés pour le dosage de la vancomycine

Contrôles	TDM1
Vancomycine (µg /ml)	12.07
Intervalle de confiance (IC)	8.09 – 13.70
Cible	11.30

II.11.2.3. Prétraitement des échantillons de patients :

Afin de pouvoir adapter les posologies de manière adéquate, les dosages étaient réalisés dans un délai maximum de 24 heures après le prélèvement.

Dans le cas où les prélèvements ont été préalablement congelés, ils sont décongelés à température ambiante (15-25°C) en étant délicatement frottés à la main, si le dosage ne peut pas être effectué le jour même.

Par la suite, des volumes de 100 µl sont introduit dans des godets cupules tout en s'assurant qu'il n'y a pas des caillots de fibrine ni d'autres particules, les échantillons qui contenaient des particules ou qui ne sont pas homogènes ont été centrifugés à 2500 t/min pendant 15 min, puis un spécimen de la portion centrale de l'échantillon a été utilisé.

Aucun prétraitement n'est indispensable pour l'analyse. Par contre une dilution de l'échantillon peut être nécessaire si la concentration en gentamicine ($>10 \mu\text{g/ml}$), ou en vancomycine ($>50 \mu\text{g/ml}$) est trop élevée, et cela avec de l'eau distillée, eau déionisée ou par le calibrateur 0 du kit EMIT® 2000 Gentamicine Plus ou du kit EMIT® 2000 vancomycine. Il est impératif de n'utiliser que des embouts ou des godets cupules en plastique.

II.11.2.4. Dosage automatique des échantillons de patients :

On procède par la saisie des échantillons patients dans le système, les godets cupules contenant les échantillons patients sont installés dans les puits correspondant dans le rotor échantillons. On revérifie leurs positions par rapport à la saisie dans le système, l'automate est enfin lancé.



Figure 22: Lancement du dosage.

II.11.2.5. Limites des méthodes :

- La nétilmicine et la sisomicine, des aminoglycosides dont la structure est similaire à celle de la gentamicine, présentent des réactions croisées importantes avec ce test. Les aminoglycosides ne sont généralement pas coadministrés en pratique clinique, mais il se peut que plus d'un aminoglycoside soit présent lors du passage d'un traitement à un autre.
- Il a été démontré qu'une concentration élevée en B-lactamines (notamment la pipéracilline et la ticarcilline) inactive la gentamicine in vitro. Les échantillons prélevés chez des patients recevant également d'autres antibiotiques de ce type doivent être dosés immédiatement ou conservés congelés.

- Il existe une substance « Produit cristallin de la vancomycine 1 » (CDP-1) qui peut s'accumuler chez les patients insuffisants rénaux. Cette substance peut réagir significativement, de manière croisée, avec la vancomycine lors des dosages immunologiques (réactivité croisée de 40%).

II.11.3. Phase post-analytique :

II.11.3.1. Normes et remise des résultats :

Les résultats du dosage ont été automatiquement donnés par l'analyseur pour chaque échantillon, sans besoin de calculs supplémentaires, en $\mu\text{g/ml}$ à 37°C .

Il est cependant nécessaire de multiplier par le facteur de dilution pour l'échantillon correspondant. Ils sont enregistrés dans le logiciel et imprimé.

Néanmoins, ces résultats numériques sont interprétés en rapport avec les zones thérapeutiques, les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques, et d'autres constatations (le temps écoulé depuis la dernière prise ; le délai entre l'administration et le prélèvement ; condition de l'échantillon ; variations individuelles en matière de distribution et d'excrétion), ainsi que les performances et les limites de la technique analytique employée, avant leurs remises aux cliniciens.

Un compte rendu des résultats pour chaque patient avec les zones thérapeutique a été remis aux médecins chefs des services concernés et aux médecins traitants (Annexe III et IV).

Des propositions d'adaptation posologique ont été faites, en se basant sur les concentrations plasmatiques et les CMI réalisés, en calculant le rapport $C_{\text{max}}/\text{CMI}$ pour la gentamicine, et le quotient AUC/CMI dans le cas de la vancomycine.

En absence de valeur de CMI, on assumait une valeur empirique de 1 mg/l.

Dans le cas de traitement prophylactique, on se basait uniquement sur les concentrations plasmatiques.

II.12. Détermination de la CMI :

Tout traitement anti-infectieux empirique doit être basé sur une évaluation clinique soigneuse et sur les données épidémiologiques locales concernant les agents pathogènes potentiels et leur sensibilité aux antibiotiques.

En cas d'infection sévère ; il peut être utile d'identifier avec certitude la bactérie pathogène.

Des prélèvements bactériologiques ont été spécifiquement réalisés en fonction du type d'infection suspectée et du site infectieux. Les prélèvements ont inclus des échantillons de sang (Hémoculture), de pus, de crachats ou d'autres sécrétions provenant du site infectieux. L'objectif principal de ces prélèvements était de déterminer le germe pathogène responsable de l'infection. En isolant et en identifiant le micro-organisme spécifique, un antibiogramme a été réalisé afin de tester sa sensibilité aux antibiotiques.

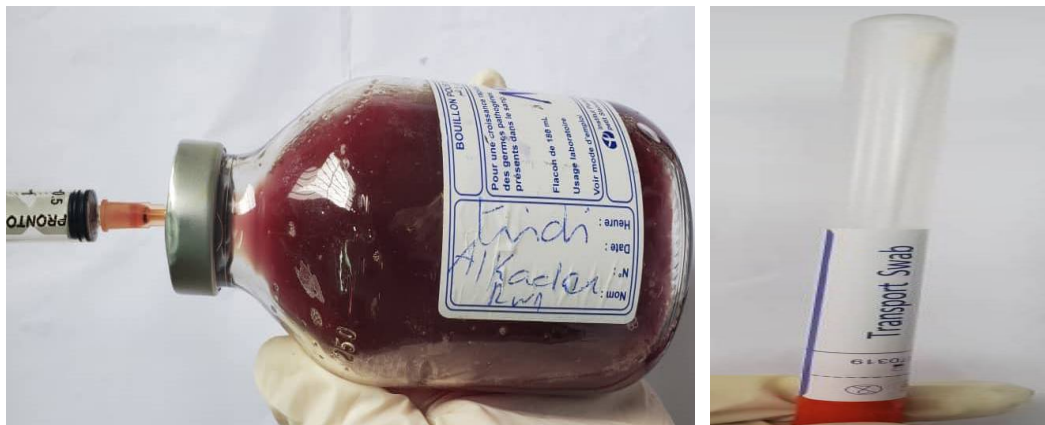


Figure 23: Prélèvement bactériologique : Hémoculture et prélèvement de pus.

L'antibiogramme est un test de sensibilité aux antibiotiques qui permet de déterminer quels antibiotiques efficaces contre le germe pathogène en question.

Pour cela, des échantillons de la souche bactérienne isolée ont été exposés à différents antibiotiques en laboratoire, et l'activité inhibitrice de chaque antibiotique a été évaluée.

La méthode classique utilisée était le test d'inhibition de la croissance bactérienne (méthode des disques sur les boîtes de Pétri).

Dans cette méthode, des échantillons de la souche bactérienne isolée ont été ensemencés sur une gélose dans une boîte de Pétri. Des disques de papier buvard imprégnés d'antibiotiques à différentes concentrations sont ensuite placés sur la surface de la gélose. Au cours de l'incubation de 18 à 24 heures, les antibiotiques se diffusent à partir des disques dans le milieu de culture, formant des zones d'inhibition de la croissance bactérienne autour des disques.

Après l'incubation, les zones d'inhibition ont été mesurées et comparées à des diamètres critiques spécifiques pour chaque antibiotique. Ces diamètres critiques ont été établis par des normes internationales et indiquent si la bactérie est sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R) à l'antibiotique testé. Cette classification permet au clinicien de choisir l'antibiotique le plus approprié pour traiter l'infection, en tenant compte de la sensibilité de la bactérie identifiée.

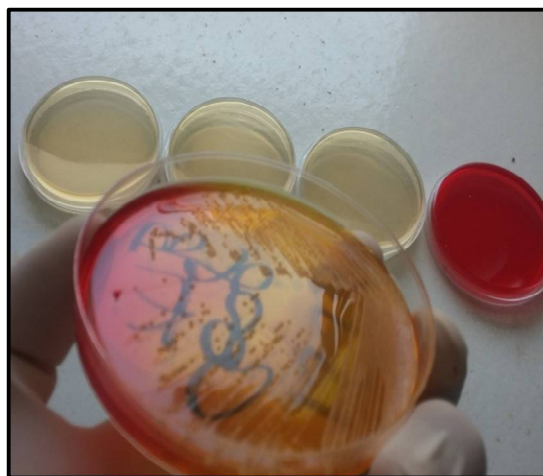


Figure 24: Repiquage et préparation de l'antibiogramme manuelle

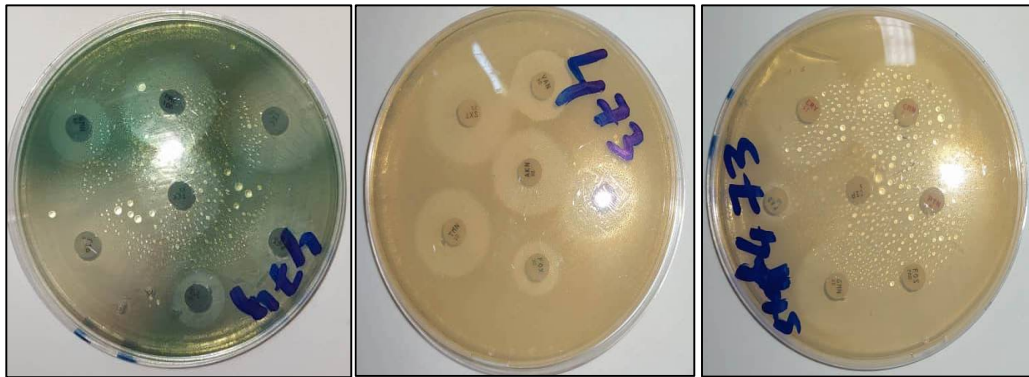


Figure 25: Résultats d'antibiogramme par la méthode des disques

Dans certaines situations. La réponse qualitative ne suffisait pas : la détermination précise de la CMI est réalisée pour mieux préciser le niveau d'activité des molécules.

Couplée au dosage des antibiotiques dans le sérum des patients, la détermination peut permettre d'adapter les posologies, le mode d'administration, et de ce fait les corrélations pharmacocinétique /pharmacodynamie des antibiotiques puissent être prédictifs du succès thérapeutique et bactériologique : ceci est particulièrement vrai chez les brûlés, les patients de réanimation, les patients souffrant d'endocardite infectieuse, sepsis..... Etc.

En réalité, la détermination précise de la CMI de la vancomycine est complexe. La microdilution en bouillon (BMD) est considérée comme la méthode de référence pour la détermination de la CMI, mais elle est lourde et n'est donc pas utilisée en routine dans les laboratoires de diagnostic. Au lieu de cela, des méthodes de substitution sont utilisées, y compris des bandes de gradient (E test) et des systèmes automatisés. [197]

Durant notre étude, on a utilisé deux méthodes pour la détermination des CMI, selon la disponibilité des réactifs : la méthode E-test, et la méthode de dilution en milieu liquide

II.12.1. La méthode d'E-test :

II.12.1.1. Préparation des souches de *S. aureus* :

Nous avons utilisé les souches de *S. aureus* issus de hémocultures positives de patients qui été en état fébrile (39,5°C) du service des brûlés, de cardiologie et de réanimation médicale. Ces souches ont été repiqués chaque jour sur milieu Chapman, et deux antibiogrammes ont

été effectués pour chaque (manuelle et sur automate : Siemens Micro Scan Walkaway 96 plus). Nous avons procédé de la même façon sur une souche de *S. aureus* de référence (25923). Des exemples de résultats des antibiogrammes effectués sont présentés en Annexes V.

II.12.1.2. Procédure technique pour la méthode d'E-test :

Les souches de *Staphylocoque aureus* à étudier et la souche de référence sont ensemencés préalablement sur milieu Chapman.

Pour chaque souche est préparé une suspension à turbidité 0,5 McF à l'aide de l'eau physiologique ; un turbidimètre est utilisé. 200 µl de la suspension est pipetée et introduite dans une boîte de pétri contenant 90 mm de gélose Muller-Hinton (MH) et puis réparti équitablement sur toute la surface (3 fois par rotation de 60° chaque). Les boîtes sont pré-incubées pendant 15 minutes à 37°C.

Une bandelette de vancomycine (0,016-256 mg/l) est appliquée sur la gélose ; incubation à 35±2°C pendant 24 heures. Deux lectures ont été faite indépendamment par deux opérateurs.

Remarque : L'utilisation d'un inoculum lourd de 2,0 McF augmente la sensibilité et permet de détecter les souches de *S. aureus* de sensibilité diminuée aux glycopeptides hétérogènes de manière satisfaisante. Toutefois, cette macro-méthode n'est pas considérée comme une détermination de la CMI.



Figure 26: Ensemencement de la souche de référence, staphylococcus aureus 25923



Figure 27: Préparation de la suspension bactérienne à 0.5 McF



Figure 28: Application de la bande d'E test de Vancomycine

Après 24h d'incubation à 37°C, deux lectures ont été faite indépendamment. Leurs interprétations ont été concordantes.

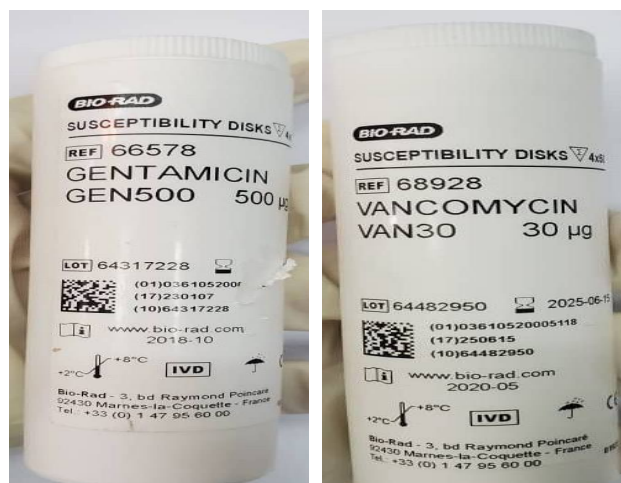


Figure 29: Bandelettes de la gentamicine et la vancomycine

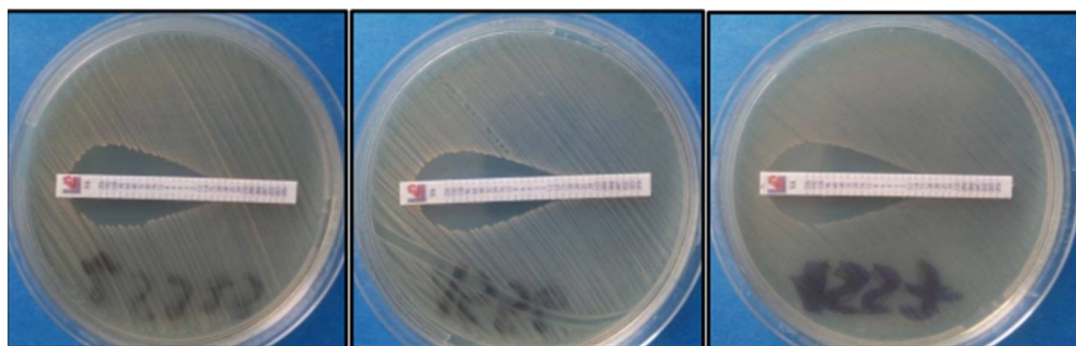
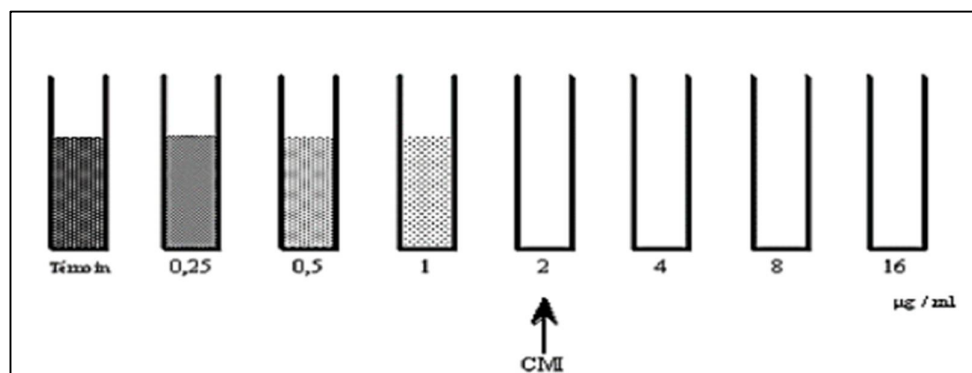


Figure 30: Détermination des CMI par les bandelettes de vancomycine

II.12.2. La méthode de dilution en milieu liquide :

Elle consiste à mettre un inoculum bactérien standardisé au contact de concentrations croissantes d'antibiotiques selon une progression géométrique de raison de 2.

En milieu liquide (figure 31), l'inoculum bactérien est distribué dans une série de tubes (méthode de macrodilution) ou de cupules (méthode de microdilution) contenant l'antibiotique. Après incubation, la CMI est indiquée par le tube ou la cupule qui contient la plus faible concentration d'antibiotique où aucune croissance n'est visible



La CMI de la souche testée est de 2 µg/ml (premier tube dans lequel aucune croissance n'est visible à l'œil nu)

Figure 31: Détermination de la CMI en milieu liquide.

II.13. Considérations éthiques :

Chaque patient a été informé sur l'intérêt et les modalités des prélèvements ; et l'innocuité des procédures (prélèvements sanguins ou écouvillonnage des sites infectieux externes) les résultats et les renseignements personnels étaient utilisés pour des fins scientifiques seulement et la confidentialité de ceux-ci était bien conservée.

II.14. L'analyse statistique des données :

Le recueil et l'analyse des données ont été effectués sous IBM SPSS Statistics version 25, et Excel 2019.

Les résultats de l'analyse descriptive ont été exprimés :

- En fréquences pour les variables qualitatives
- Médianes, moyenne, ($\pm$ Ecart type) et extrêmes pour les variables quantitatives.

L'analyse bivariée (comparaison des variables qualitatives) a été faite par le test de khi deux et le test exact de Fisher (quand les effectifs sont inférieurs à 5). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

La comparaison des moyennes étaient réalisées par le test t de student.

Une analyse de corrélation entre les différents paramètres physiopathologiques, biologiques, bactériologiques, et thérapeutiques a été réalisée en utilisant le coefficient de Pearson et la régression linéaire. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.



RESULTATS

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA



III. RÉSULTATS :

Après avoir répondu à nos critères d'inclusion, et de non inclusion, 60 patients hospitalisés bénéficiant d'un traitement par la vancomycine ou la gentamicine, ont été retenues pour notre étude, les résultats obtenus sont énumérés ci-après.

III.1. Caractéristiques générales de la population d'étude :

III.1.1. Répartition des patients dans les différents services des centres hospitaliers de l'étude :

Les 60 patients de notre étude étaient hospitalisés dans trois centres hospitaliers, dont 23. 19. et 18 patients se trouvaient respectivement au niveau du CHU IBN SINA de Annaba, CHU BENBADIS de Constantine et CHU IBN ROCHD de Annaba.

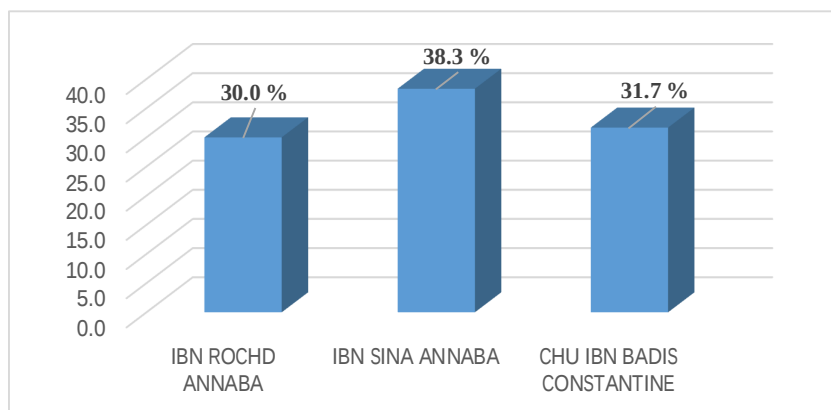


Figure 32: Répartition des patients dans les centres hospitaliers

Durant notre étude, plus de 23% étaient hospitalisés au service de chirurgie générale, suivi du service des brûlés où plus de 16% des patients étaient admis. Les services de cardiologie et traumatologie ont chacun compté pour 13,3% des patients inclus. Les autres services impliqués étaient la neurochirurgie et la réanimation médicale, qui ont représenté une part égale de 10%, suivi de l'endocrinologie avec 6,7%. Les services de maladies infectieuses et d'urgences chirurgicales ont respectivement compté pour 5% et 1.7 %.

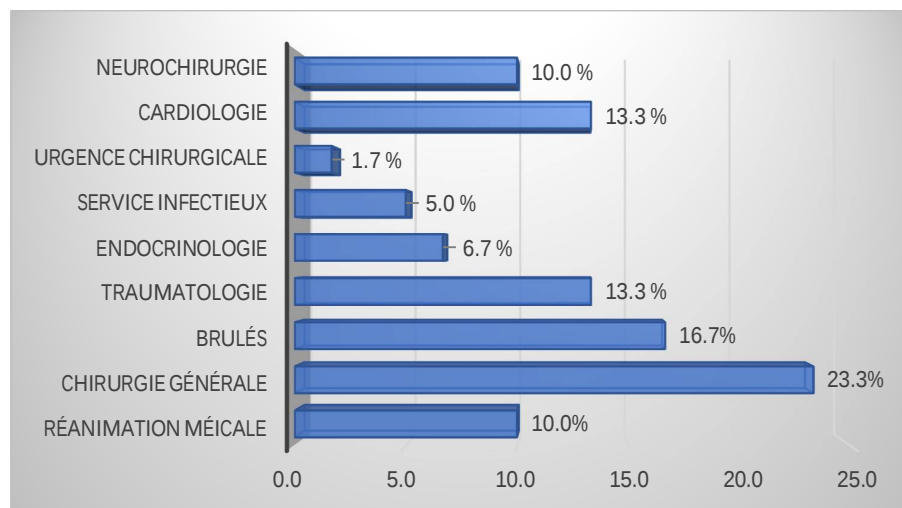


Figure 33 : Répartition des patients dans les différents services.

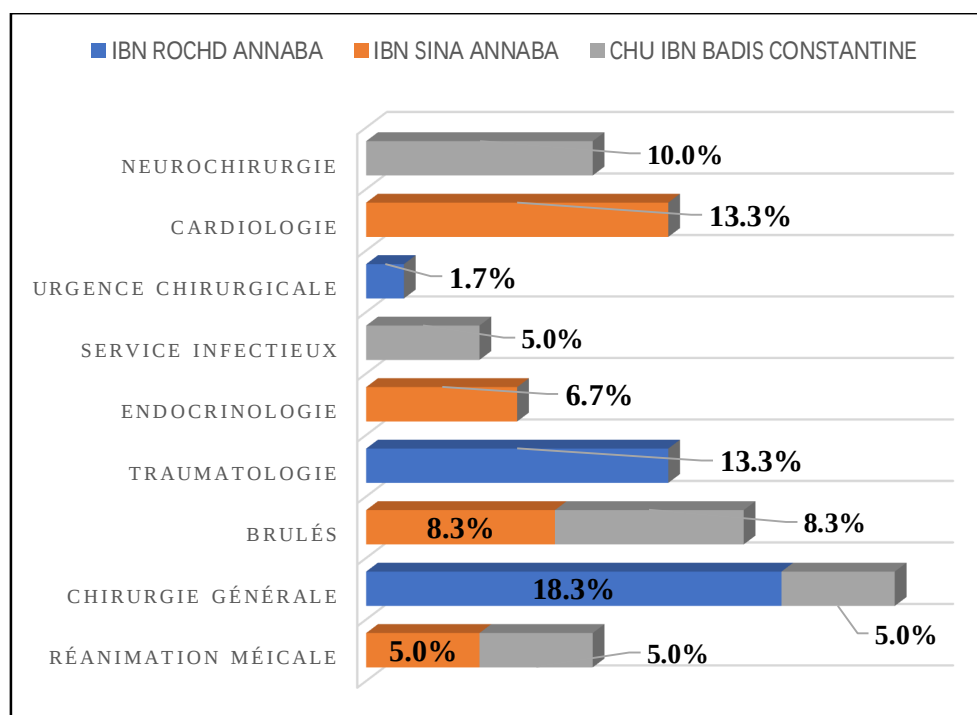


Figure 34 : Répartition des patients au niveau des différents services et centres hospitaliers

III.1.2. Répartition des patients selon le sexe :

Sur les 60 patients, on a noté une prédominance féminine de 53.3 %, ce qui correspond à un sexe ratio de 0.875.

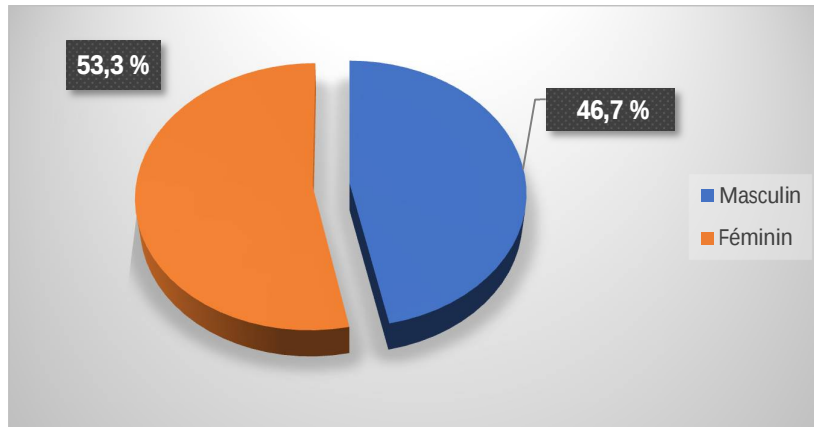


Figure 35: Répartition des patients selon le sexe.

III.1.3. Répartition des patients selon l'Age :

L'âge moyen de notre population était de $51,55 \pm 19,461$ ans, avec des extrêmes allant de 18 à 84 ans.

Tableau 12: L'Age moyen des patients

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Age des patients (ans)	51,55	19,461	51,50	18	84

30% des patients de notre étude avaient moins de 45 ans, tandis que plus de la moitié, soit plus de 50 %, étaient âgés de 45 à 75 ans. Seuls 16,7 % des patients avaient plus de 75 ans.

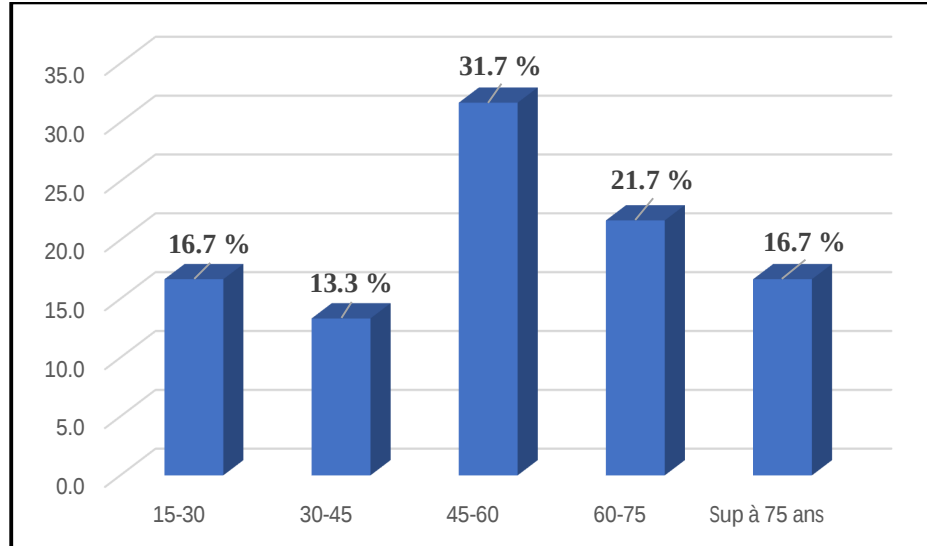


Figure 36: Répartition des patientes par tranche d'âge

III.1.4. Le poids des patients :

Le poids moyen de notre population était de $68,48 \pm 13,249$ Kg, avec une médiane de 66 Kg.

Tableau 13: Le poids moyen des patients

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Poids des patients (Kg)	68,48	13,249	66,00	42	97

III.1.5. Motifs d'hospitalisation :

Dans plus de 16% des cas, les patients inclus dans notre étude ont été hospitalisés pour brûlures et endocardites. Dans plus de 11 % des cas, ils ont été admis pour des polytraumatismes en service de réanimation médicale. Les autres motifs d'hospitalisation comprenaient les complications du pied chez les patients diabétiques, ainsi qu'à des hospitalisations postopératoires, et autres.

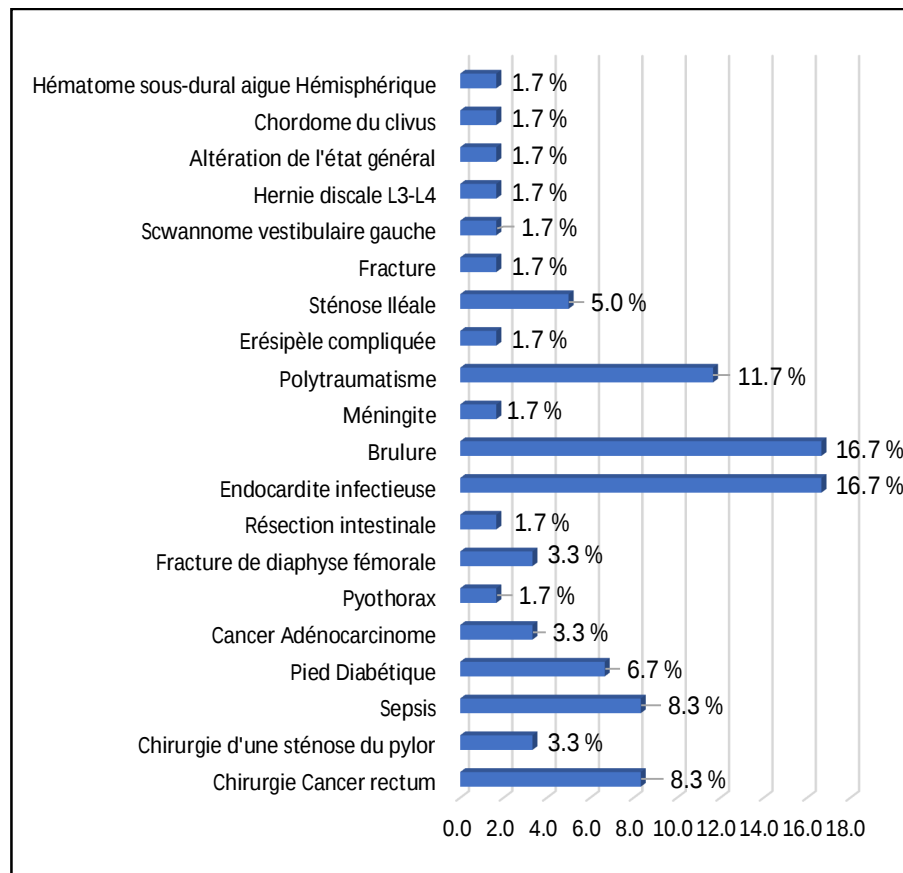


Figure 37: Motif d'hospitalisation des patients

III.1.6. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation de nos patients était de $23,15 \pm 10,88$ jours.

45 % d'entre eux étaient hospitalisé pour une durée de 15 à 30 jours.

Tableau 14: Durée moyenne d'hospitalisation des patients.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Durée d'hospitalisation (Jours)	23,15	10,884	22,50	5	60

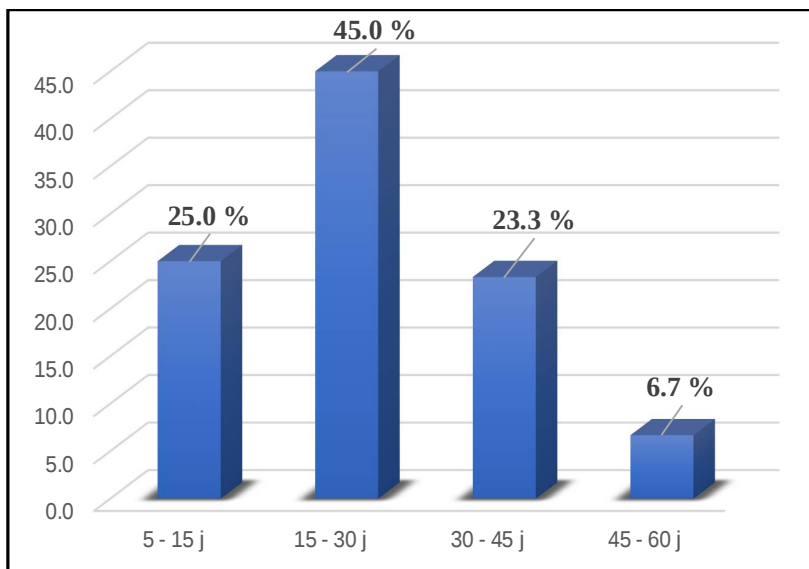


Figure 38: Répartition des patients selon la durée de leur hospitalisation.

III.1.7. Les pathologies sous-jacentes des patients :

Notre étude a révélé que 34 des 60 patients au total (56,7 %) avaient des pathologies sous-jacentes. Les pathologies les plus fréquentes étaient l'HTA, présente chez 34,6% des cas, suivie du diabète (30,8% des cas) et de la dyslipidémie (16,7% des cas). D'autres pathologies sous-jacentes identifiées dans notre étude comprenaient des troubles

thyroïdiens, un accident vasculaire cérébral ischémique, une thrombose et d'autres, bien qu'à des fréquences plus faibles.

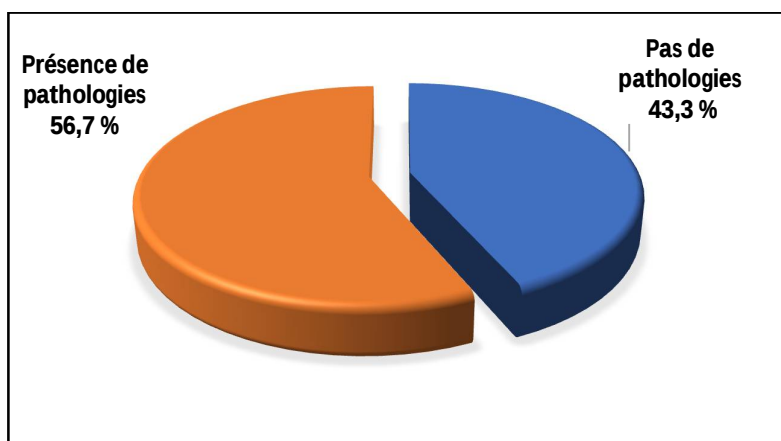


Figure 39: Pourcentage des patients ayant des pathologies sous-jacentes.

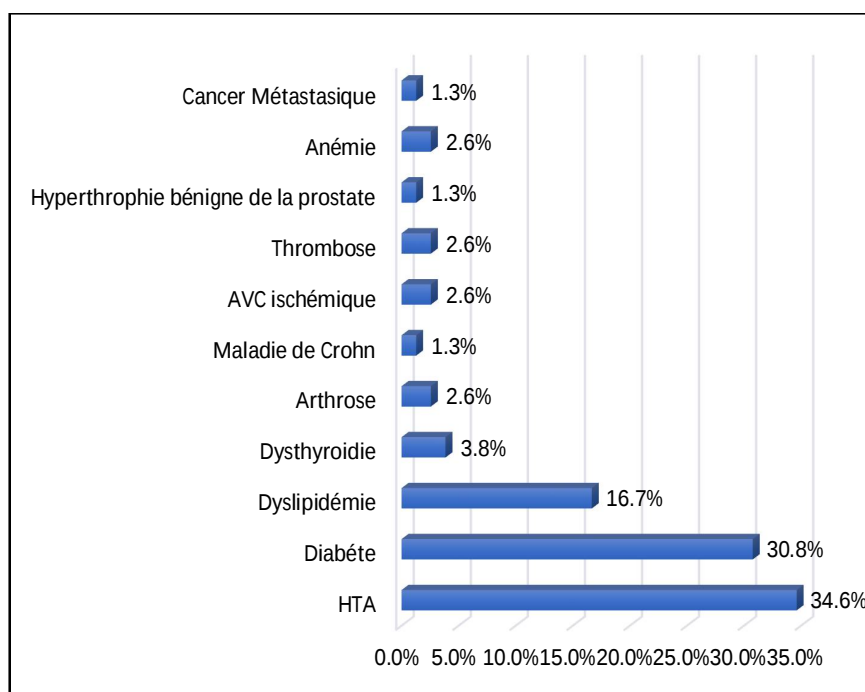


Figure 40: Les pathologies sous-jacentes présentes chez nos patients hospitalisés.

III.1.8. Co-morbidités et facteurs de risque :

41 patients soit 68.3 % présentaient des co-morbidités et des facteurs de risque. Plus de 59 % de ces patients ont fait au moins une intervention chirurgicale. Ainsi, le facteur de risque le plus marqué était l'insuffisance rénale présente chez 14 patients parmi les 41.

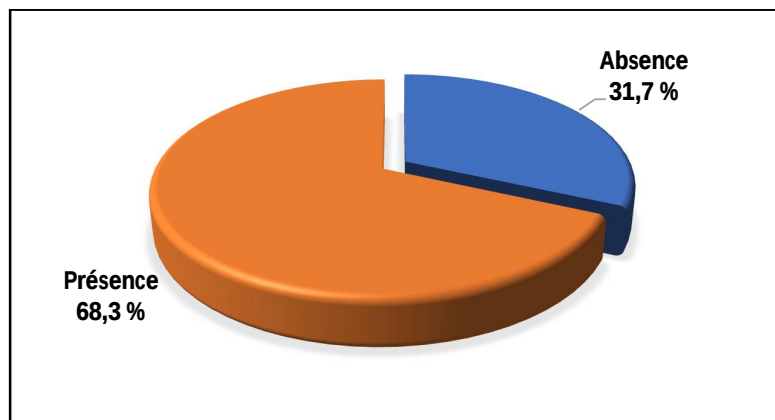


Figure 41: Présence de co-morbidités et facteurs de risque

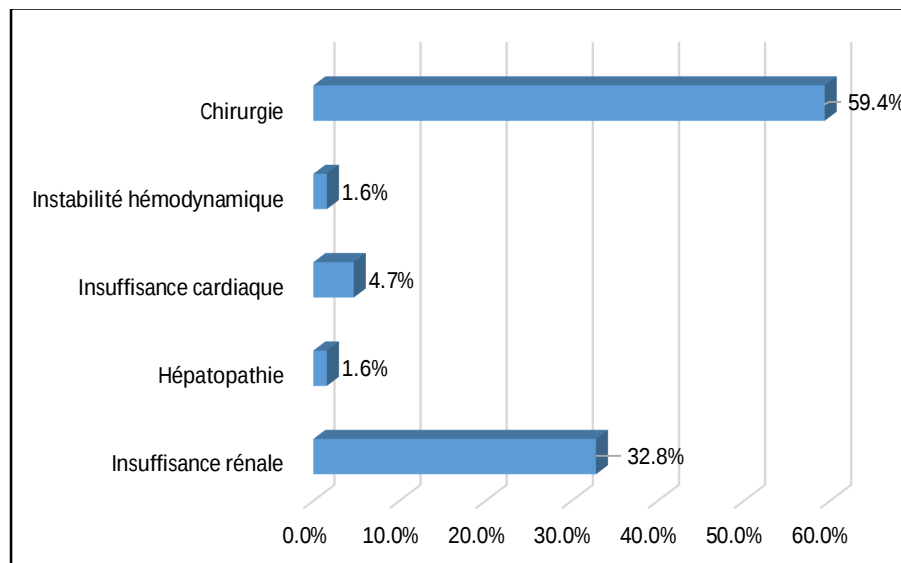


Figure 42: Pourcentage des co-morbidités et des facteurs de risque présents chez nos patients hospitalisés.

III.1.9. La créatininémie des patients, et la clairance de la créatinine :

Dans notre série d'étude, le dosage de la créatininémie était systématique, paramètre important en clinique, qui nous a permis de calculer la clairance de la créatinine, et de détecter les patients présentant une insuffisance rénale.

La créatininémie moyenne de notre population d'étude était de $79,78 \pm 46,21$ $\mu\text{mole/l}$.

La moyenne de la clairance de la créatinine était de $101,63 \pm 42,91$ ml/min.

Tableau 15: Moyenne de la créatininémie et la clairance de la créatinine des patients hospitalisés

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Créatininémie ($\mu\text{mole/l}$)	79,78	46,21	70,19	34	303
Clairance de la créatinine (ml/min)	101,64	42,91	96	26	190,50

Cela signifie donc que sur les 60 patients de l'étude, 39 (65%) avaient une fonction rénale normale, et 21 (35%) avaient une fonction rénale diminuée.

Parmi ces derniers (les 21 patients), 16.7 % avaient une fonction rénale légèrement diminuée, 8.3 % légèrement à modérément diminuée, alors que la fonction rénale était modérément à sévèrement diminuée et sévèrement diminuée avec des pourcentages égaux de 5 %.

Tableau 16: Répartition des patients selon l'état de leur fonction rénale.

		Interprétation de la CL	Fréquence	Pourcentage
Clairance de la créatinine (ml/min)	≥ 90	Fonction rénale normale ou hyper filtration	39	65,0 %
	60 à 89	Fonction rénale légèrement diminuée	10	16,7 %
	45 à 59	Fonction rénale légèrement à modérément diminuée	5	8,3 %
	30 à 44	Fonction rénale modérément à sévèrement diminuée	3	5,0 %
	15 à 29	Fonction rénale sévèrement diminuée	3	5,0 %
	≤ 15	Insuffisance rénale terminale	00	00 %

III.1.10. Répartition des patients selon l'antibiotique administré vancomycine ou gentamicine :

Les patients retenus dans notre étude recevaient de la vancomycine et/ou de la gentamicine pour une durée d'au moins 5 jours ou plus.

58 % des patients de notre étude ont reçu la gentamicine et 42 % ont été traité par la vancomycine.

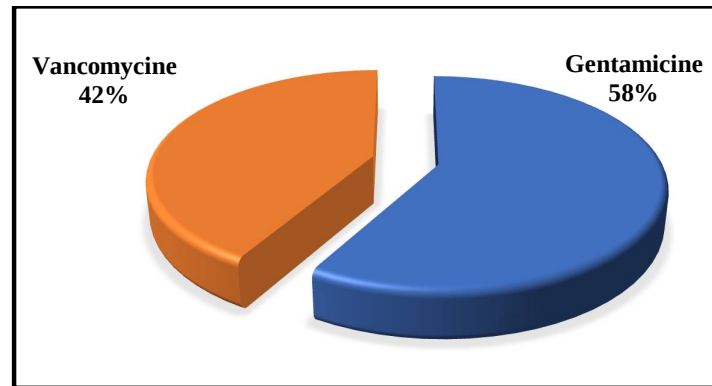


Figure 43: Pourcentage des patients traités par la gentamicine et la vancomycine

III.2. Suivi des patients sous gentamicine :

35 patients ont été traité par la gentamicine et répondant à nos critères d'inclusion et de non inclusion.

III.2.1. Données épidémiologiques des patients sous gentamicine :

III.2.1.1. Le sexe des patients sous gentamicine :

On a noté une prédominance féminine avec un pourcentage de 60 %, et un sexe ratio de 0.667.

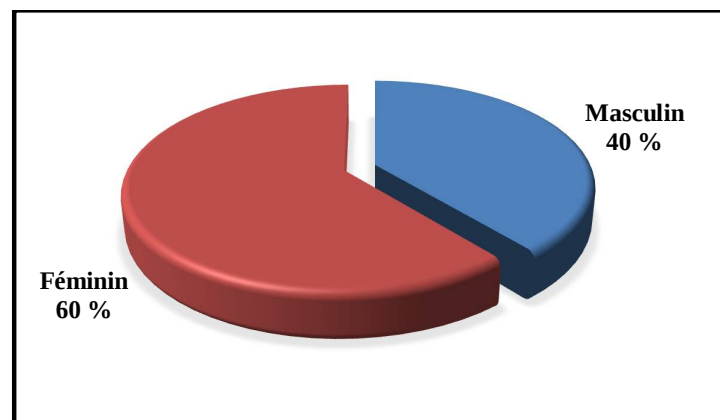


Figure 44: Sexe des patients traités par la gentamicine.

III.2.1.2. L'âge des patients sous gentamicine :

En moyenne, nos patients traités par la gentamicine avaient $51,66 \pm 16,72$ ans, avec une fourchette de 18 à 79 ans. La tranche d'âge la plus fréquente se situait entre 45 et 60 ans, représentant 40 % de l'échantillon, suivie par 28,6 % des patients âgés de 60 à 75 ans et 8,6 % de plus de 75 ans. Les patients de moins de 45 ans ne représentaient que 22,9 % du total des cas inclus.

Tableau 17: L'âge moyen des patients sous gentamicine.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Age des patients sous Gentamicine (ans)	51,66	16,72	52	18	79

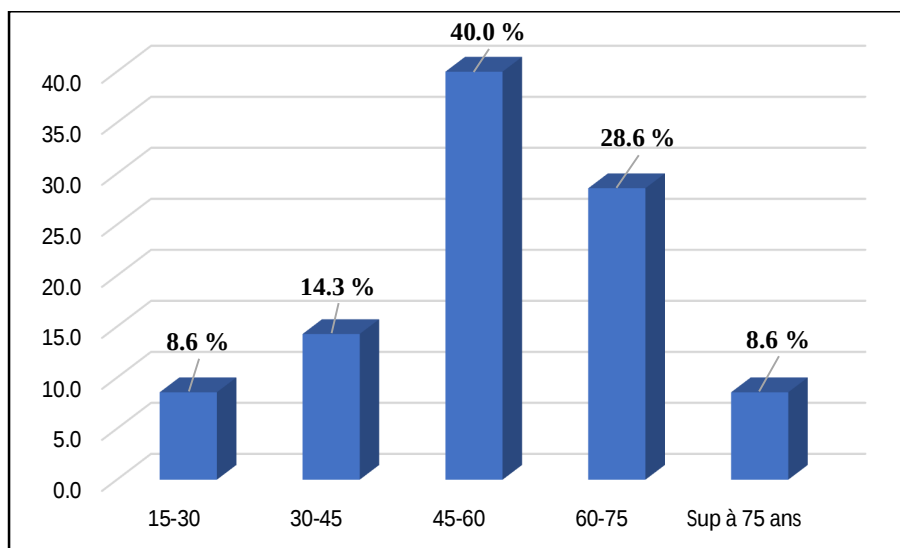


Figure 45: Répartition des patients sous gentamicine par tranche d'âge.

III.2.1.3. Le poids des patients sous gentamicine :

Le poids moyen des patients traités par la gentamicine était de 69.23 ± 13.21 Kg avec des extrêmes allant de 42 Kg à 97 Kg.

Tableau 18: Le poids moyen des patients sous Gentamicine.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Poids des patients (Kg)	69,23	13,21	67	42	97

III.2.1.4. Services d'hospitalisation :

Dans notre étude, 51.4 % de nos patients ont reçu la gentamicine lors de leur hospitalisation au niveau du CHU IBN ROCHD ANNABA dans le service de chirurgie générale (31.4 %) et le service de traumatologie, qui ont accepté de participer à l'étude et de faire bénéficier leurs patients du STP de la gentamicine.

25.7 % des patients suivis étaient hospitalisés au niveau du CHU BENBADIS Constantine dans le service de neurochirurgie (14.3 %), le service des brûlés et le service des maladies infectieuses (5.7 % chacun)

14.3 % des cas inclus étaient hospitalisés au niveau du CHU IBN SINA Annaba dans le service de cardiologie et d'endocrinologie.

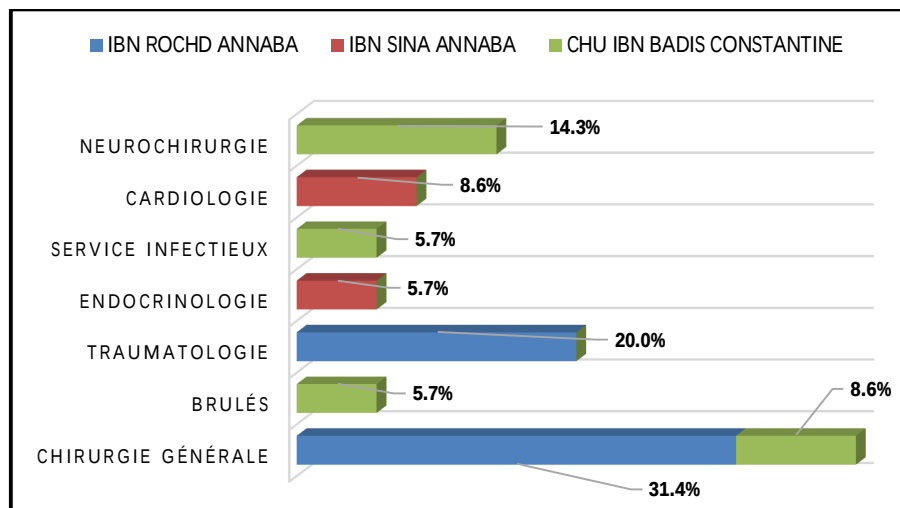


Figure 46: Répartition des patients sous Gentamicine dans les différents services hospitaliers

III.2.1.5. Motifs d'hospitalisation :

Dans plus de 13 % des cas, les patients recevant de la gentamicine ont été hospitalisés pour des interventions chirurgicales. Dans 11 % des cas le motif d'hospitalisation était une endocardite infectieuse. Les autres motifs d'hospitalisation comprenaient les complications du pied des diabétique, des brûlures, des polytraumatismes, et d'autres.

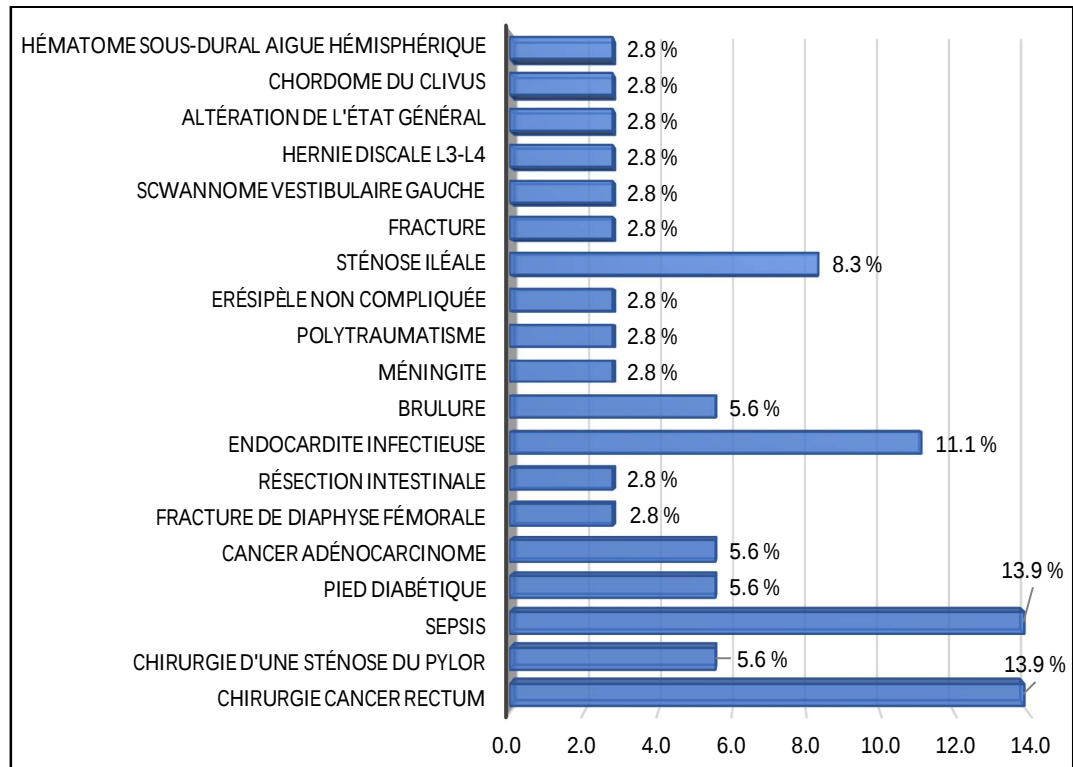


Figure 47: Motifs d'hospitalisation des patients sous Gentamicine

III.2.1.6. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation était de 19.77 ± 9.68 jours, avec des extrêmes allant de 5 jours à 45 jours.

Tableau 19: Durée d'hospitalisation des patients sous Gentamicine

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Durée d'hospitalisation (Jours)	19,77	9,68	15	5	45

III.2.1.7. Les pathologies sous-jacentes :

Parmi les 35 patients de notre échantillon, 20 présentaient des pathologies sous-jacentes. Plus de 33 % de ces patients étaient atteints d'hypertension artérielle, 31 % étaient des diabétiques, 11,9 % souffraient de dyslipidémie et des pourcentages inférieurs de patients souffraient d'autres affections telles que des troubles thyroïdiens, un accident vasculaire cérébral ischémique, une thrombose et autres.

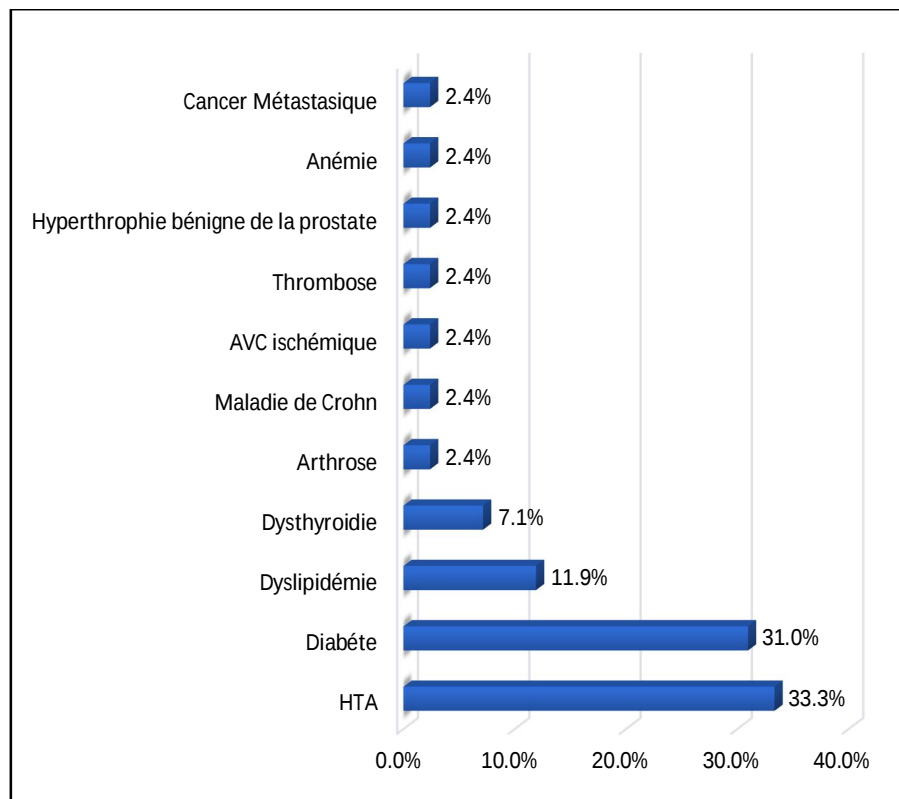


Figure 48: Les pathologies sous-jacentes des patients sous gentamicine

III.2.1.8. Traitements associés :

Les patients traités avec de la gentamicine recevaient également d'autres traitements pour leurs affections sous-jacentes, ainsi que pour les affections qui étaient à l'origine de leur hospitalisation.

Le paracétamol injectable et les antibiotiques étaient les traitements les plus couramment prescrits aux côtés de la gentamicine (22,4 % chacun), suivis de l'oméprazole et de l'héparine (Lovenox) (13,8 % et 13,2 %, respectivement).

Les autres traitements comprenaient le traitement de l'hypertension, utilisant différentes classes d'antihypertenseurs et de diurétiques (10,5 %), le traitement du diabète par la metformine (5,9 % des cas) et l'insuline (3,3 %), alors que les corticoïdes n'étaient utilisés que dans 4 % des cas.

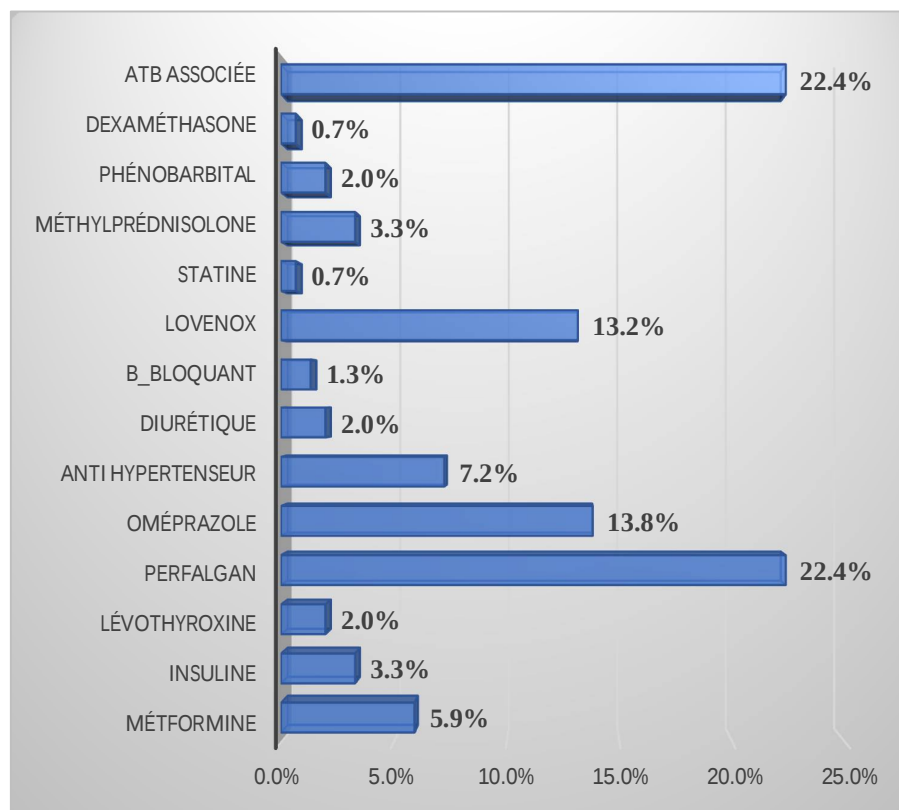


Figure 49: Traitements associés

III.2.1.9. Co-morbidités et facteurs de risque :

Dans l'échantillon de patients recevant de la gentamicine, plus de 65 % ont subi une intervention chirurgicale que ce soit pendant leur hospitalisation, soit avant.

28,9% des patients avaient une insuffisance rénale comme facteur de risque. Un cas d'insuffisance cardiaque et un cas de maladie hépatique étaient présents.

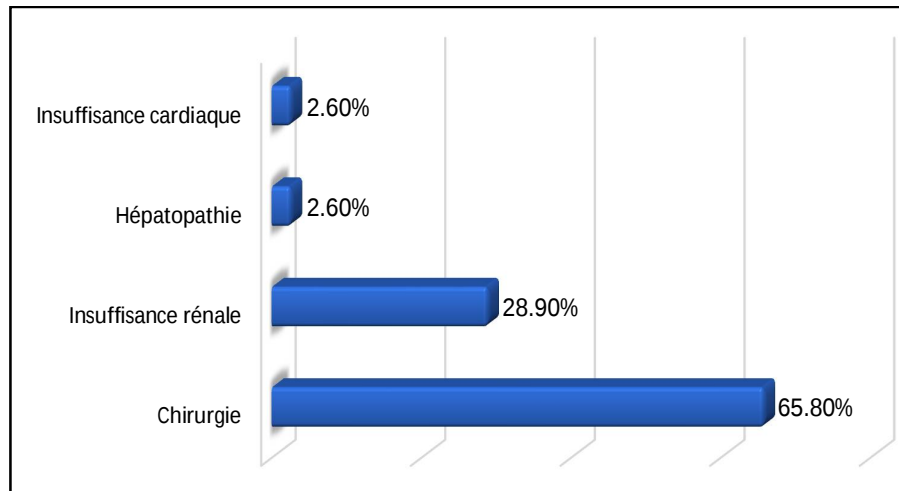


Figure 50: Co-morbidités et facteurs de risque présents chez les patients sous gentamicine

III.2.3. Les données bactériologiques :

III.2.3.1. Profil bactériologique :

Chez nos patients, la gentamicine était administrée à des fins prophylactiques chez 13 patients ce qui représente 37 % des cas, et à des fins curatives chez 22 patients soit 63 % des cas.

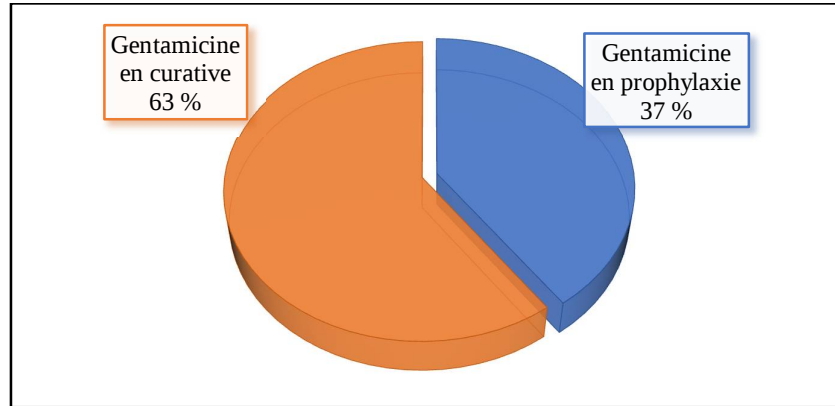


Figure 51: Prescription de la gentamicine à but prophylactique ou curatif.

Chez 8 patients soit 36 % des cas d'infection, l'utilisation de la gentamicine n'était pas documentée mais faisait partie d'un traitement empirique.

Parmi les 14 cas avec un traitement curatif documenté, la gentamicine a été associée à la vancomycine dans 4 cas et à d'autres antibiotiques dans 10 cas.

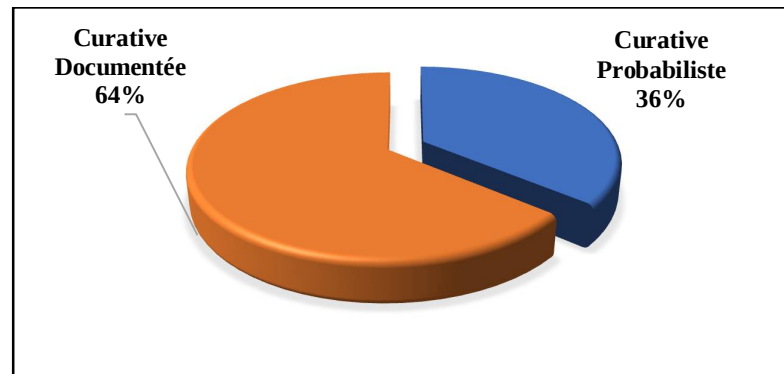


Figure 52: Profil bactériologique d'administration de la gentamicine

III.2.3.2. Type d'infections :

Parmi les 13 patients qui n'avaient pas d'infection mais recevaient de la gentamicine à des fins prophylactiques, aucun n'a développé une infection pendant leur séjour à l'hôpital.

Parmi les 22 patients présentant des infections, le sepsis était le plus fréquent, observé chez 45.5 % des cas. Les endocardites infectieuses et les infections des plaies chirurgicales représentaient 13.6 % des cas.

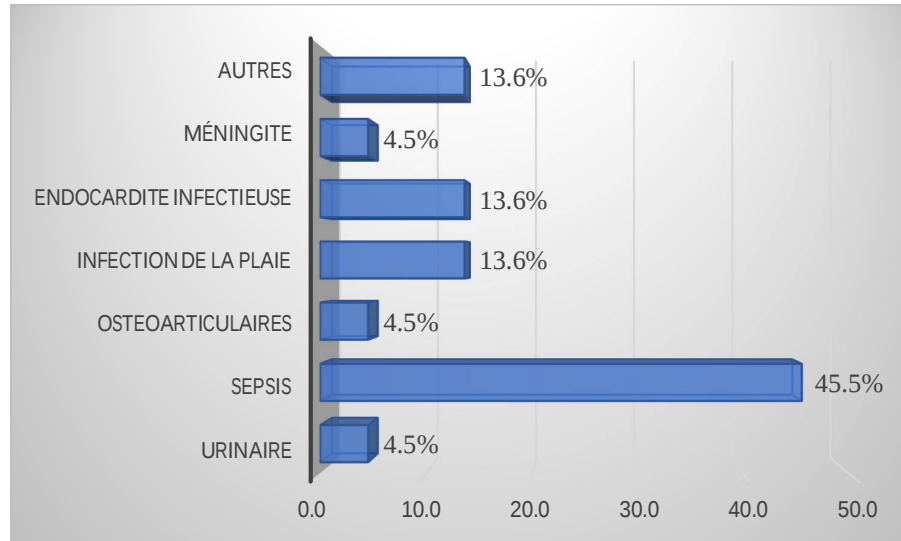


Figure 53: Les différentes infections traitées par la gentamicine

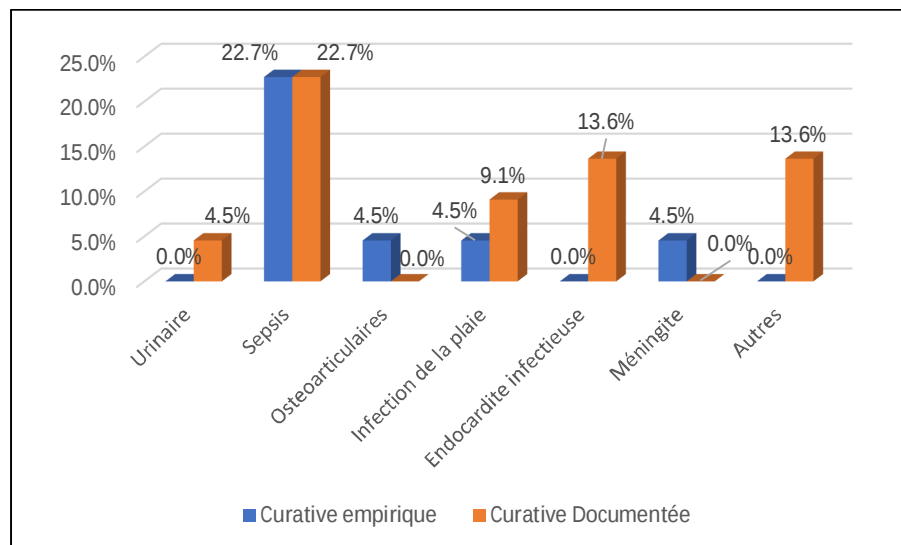


Figure 54: Profil bactériologique et types d'infection.

III.2.3.3. Type de prélèvement bactériologique :

14 patients soit 40 % ont bénéficié d'un prélèvement bactériologique pour l'identification des germes pathogènes.

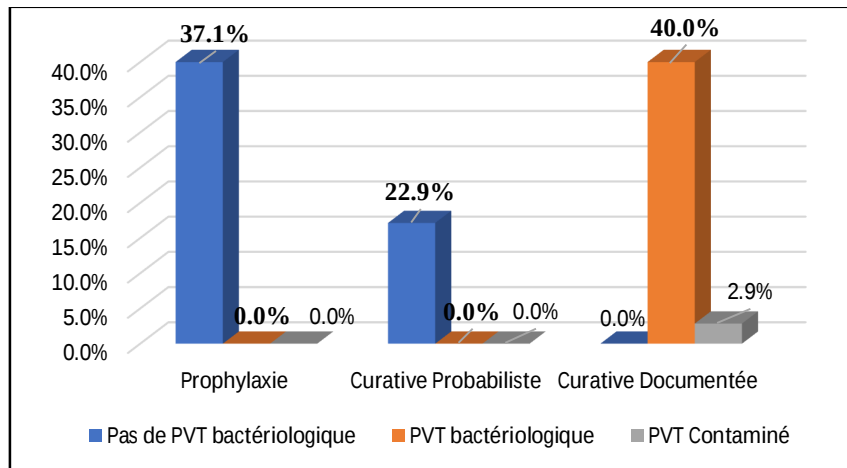


Figure 55: Fréquence de réalisation des prélèvements bactériologiques.

Les prélèvements bactériologiques réalisés étaient principalement des hémocultures dans 50 % des cas, suivi par les prélèvements de pus au niveau des sites opératoires ou d'autres sites d'infections (pus bronchique, cutanée, ...) avec un taux de 42.9 %.

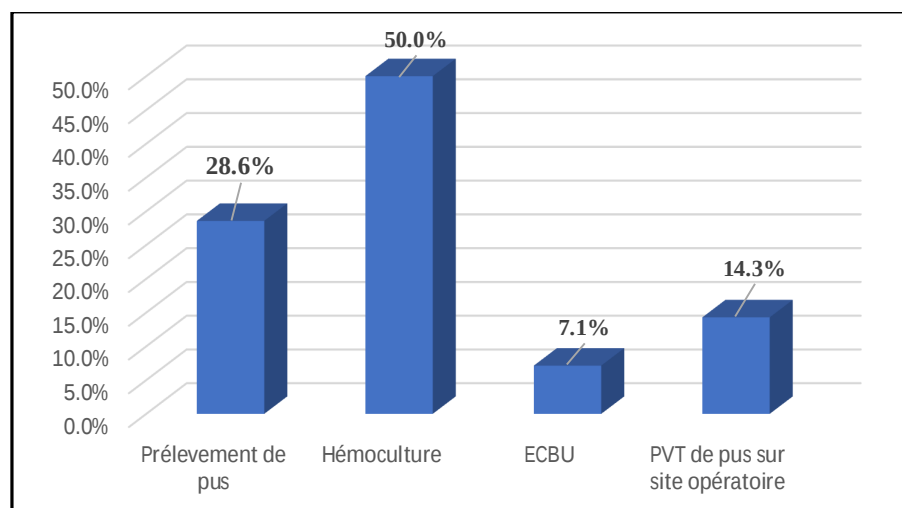


Figure 56: Types des prélèvements bactériologiques.

III.2.3.4. Pathogènes identifiés :

Il est important de souligner que la collaboration étroite avec le service de microbiologie est essentielle pour la bonne interprétation des données microbiologiques des patients.

Sur les 14 prélèvements bactériologiques réalisés, un était contaminé, et 13 prélèvements conformes, où des germes pathogènes ont été identifiés.

La figure ci-dessous représente les différents types de germes isolés, avec 46 % des souches identifiées comme étant *Staphylococcus aureus*, 18 % comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella*, et 9 % comme *Enterobacter* et *Escherichia coli*.

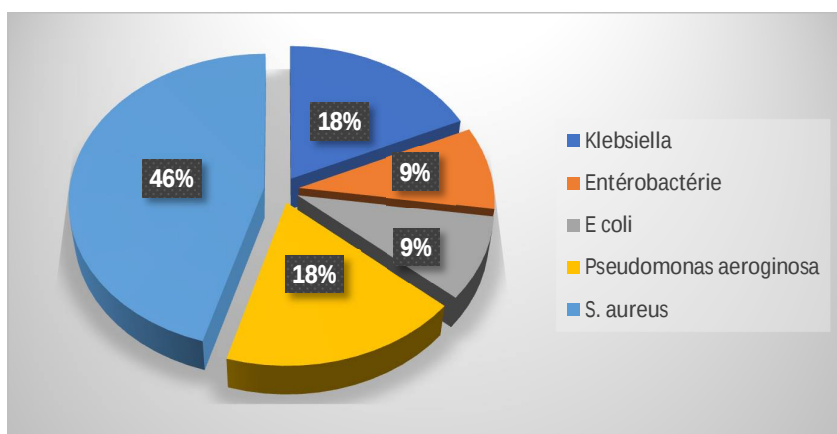


Figure 57: Les germes pathogènes isolés

III.2.3.5. Les concentrations minimales inhibitrices CMI :

Les CMI des germes pathogènes ont été déterminé sur 10 prélèvements parmi les 13 conformes soit 77 % des cas, après que l'antibiogramme a montré la sensibilité des germes à la gentamicine.

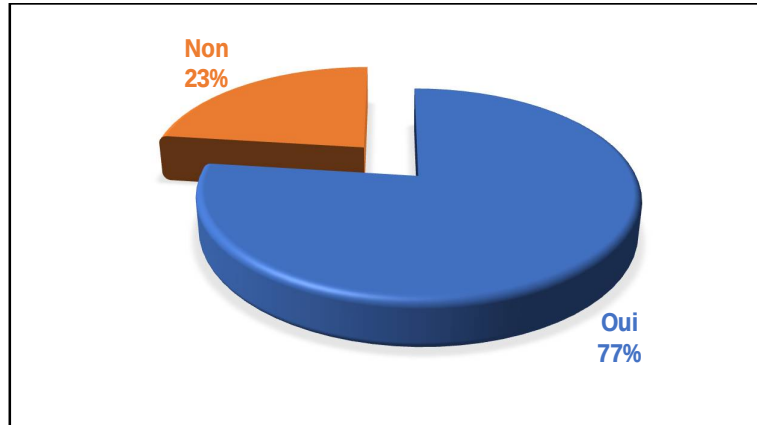


Figure 58 : Pourcentage de réalisation des CMI.

Les valeurs des CMI sont présentées sur le tableau ci-dessous.

Tableau 20: CMI de la gentamicine (en mg/l) des germes isolés

Germes isolés	CMI (mg/l)	Fréquence
S. aureus	0,50	3 (30,0%)
	1,00	1 (10 %)
Pseudomonas aeruginosa	2.00	2 (20 %)
E coli	0,75	1 (10 %)
Entérobacter	0,50	1 (10 %)
Klebsiella	1,00	2 (20 %)

III.2.4. Les données biologiques :

La créatininémie moyenne de notre échantillon traité par la gentamicine était de 71,12 $\pm$ 28,92 μ mole/L.

La moyenne de la clairance de la créatinine était de 105,42 $\pm$ 37,57 ml/min.

Tableau 21: Paramètres biologiques des patients sous gentamicine.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Globules blanc	8694,71	4726,12	7720	1670	21220
Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$)	71,12	28,92	63	34	146,43
Clairance de la créatinine (ml/min)	105,42	37,57	96	26	190,50

On a calculé pour chaque patient, sa clairance de la créatinine en utilisant la créatininémie dosée.

Sur les 35 patients recevant la gentamicine, 25 d'entre eux avaient une fonction rénale normale (69.4 % des cas), 8 cas (22.2 %) avaient une fonction rénale légèrement diminuée. 3 cas avaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min témoignant d'une fonction rénale diminuée, dont un cas sévèrement diminuée.

Tableau 22: Répartition des patients sous gentamicine selon l'état de leur fonction rénale.

		Interprétation de la CL	Fréquence	Pourcentage
Clairance de la créatinine (ml/min)	≥ 90	Fonction rénale normale ou hyper filtration	25	69,4 %
	60 à 89	Fonction rénale légèrement diminuée	8	22,2 %
	45 à 59	Fonction rénale légèrement à modérément diminuée	1	2,8 %
	30 à 44	Fonction rénale modérément à sévèrement diminuée	1	2,8 %
	15 à 29	Fonction rénale sévèrement diminuée	1	2,8 %
	≤ 15	Insuffisance rénale terminale	00	00 %

III.2.5. Les données sur l'antibiothérapie par la gentamicine :

III.2.5.1. Doses journalières de la gentamicine :

Aucun patient sous Gentamicine n'a bénéficié d'une dose de charge initiale.

La moyenne de doses d'entretien de la gentamicine administrées était de $130.29 \pm 51,19$ mg. La gamme des doses administrées variait de 80 mg à 240 mg.

Tableau 23: Moyenne de doses journalières de la gentamicine en mg.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Dose d'entretien de la gentamicine (mg)	130,29	51,19	160	80	240

Chez 16 patients soit 45.7 % des cas, la dose de la gentamicine administrée était de 80 mg, chez 11 patients (31.4 %) étaient de 160 mg, et uniquement chez deux patients la dose administrée était de 240 mg (5.7 % des cas).

Tableau 24: Fourchettes de doses de la gentamicine administrée en mg.

Dose journalière de la gentamicine (mg)	Fréquence
80	16 (45,7 %)
120	1 (2,9 %)
160	11 (31,4 %)
180	4 (11,4 %)
200	1 (2,9 %)
240	2 (5,7 %)

La dose quotidienne moyenne de gentamicine par kilogramme de poids corporel était de $1,92 \pm 0,75$ mg/kg. La gamme des doses administrées variait de 0,82 mg à 3,43 mg/kg.

Tableau 25: Moyenne de doses journalières de la gentamicine en mg/Kg.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Dose journalière de la gentamicine (mg/Kg)	1.92	0.75	1.86	0.82	3.43

On a constaté que la majorité des patients, soit 28 sur 35 (80 %), ont reçu des doses de gentamicine dans la fourchette entre 1 et 3 mg/kg.

Par ailleurs, cinq patients (14,29 %) ont été traités avec des doses de gentamicine comprises entre 3 et 8 mg/kg.

Tableau 26: Fourchettes de doses de la gentamicine administrée en mg/Kg

Dose journalière de la gentamicine en mg/kg	Fréquence
< 1 mg/kg	2 (5,71 %)
1-3 mg/kg	28 (80 %)
3-8 mg/kg	5 (14.29 %)
>8mg/kg	0 (0 %)

III.2.5.2. Rythme et Voie d'administration :

Chez 62.8 % des cas, la gentamicine était administrée par perfusion IV, dont 57.1 % était en une seule dose unique journalière DUJ et uniquement dans 5.7 % des cas en dose fractionnée en deux fois par jours.

Il a été noté que chez 37.2 % des patients, la gentamicine était administrée par voie IM une fois par jour.

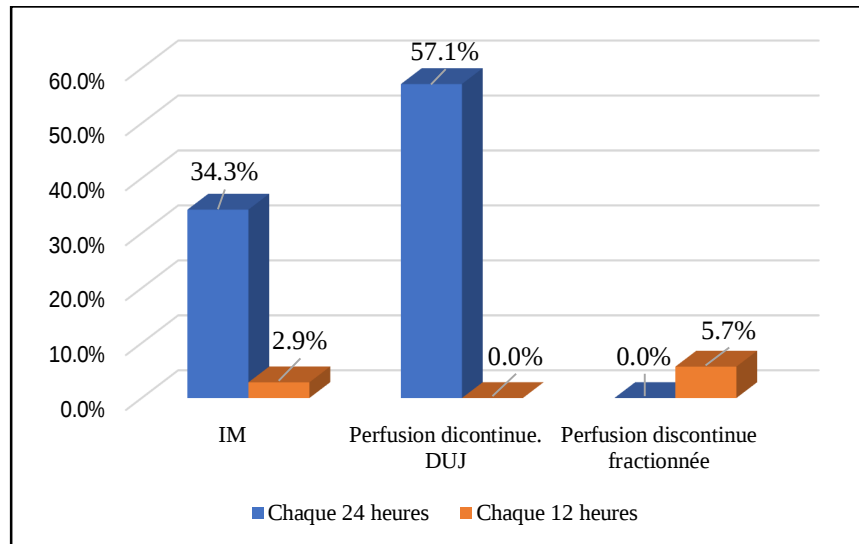


Figure 59 : Rythme et voie d'administration de la Gentamicine

La voie IM était utilisée dans la plupart des cas au sein du service de chirurgie générale, ainsi qu'au sein du service de traumatologie et d'endocrinologie.

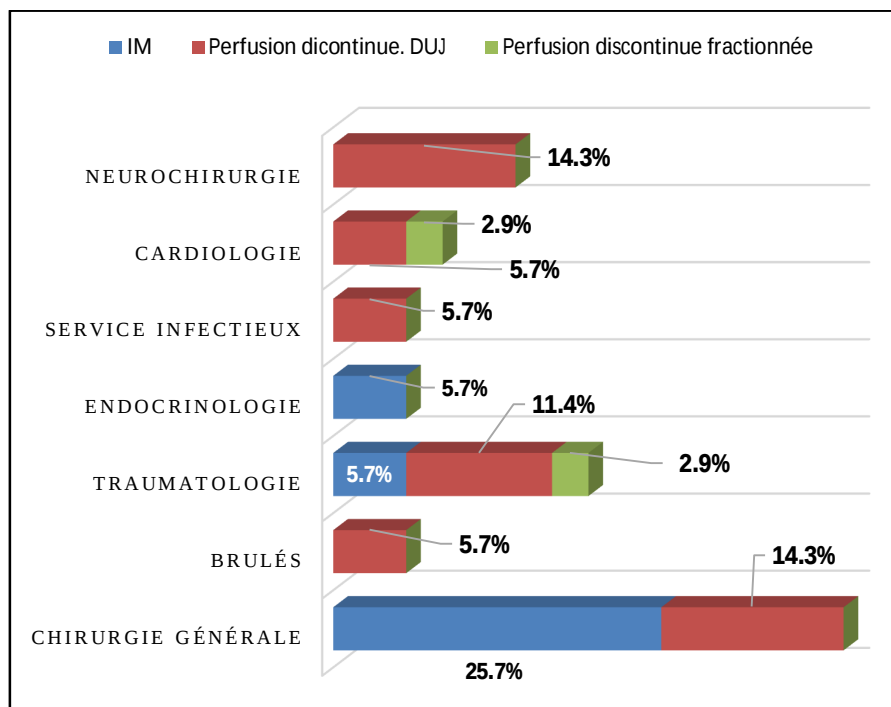


Figure 60: Les voies d'administration de la gentamicine utilisée dans chaque service hospitalier

III.2.5.3. Durée de l'antibiothérapie par la gentamicine :

La durée de traitement par la gentamicine était de 5 à 15 jours avec une moyenne de 5.94 ± 5 jours.

Tableau 27: Moyenne de la durée de traitement par la gentamicine

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Durée d'administration (jours)	5,94	5	2,80	5	15

III.2.5.4. Les antibiotiques associés à la gentamicine :

Dans 94 % des cas la gentamicine était associée à d'autres antibiotiques, principalement au Métronidazole (38.6 % des cas), à la Céfalexine (29.8 %), au Céfotaxime (19.3 %), et à la vancomycine dans 4 cas (10.5 % des cas).

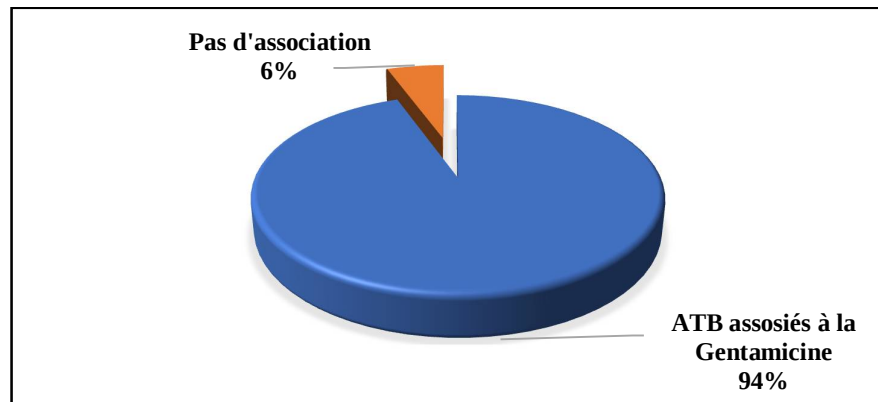


Figure 61: Pourcentage des cas d'association de la gentamicine à d'autres antibiotiques

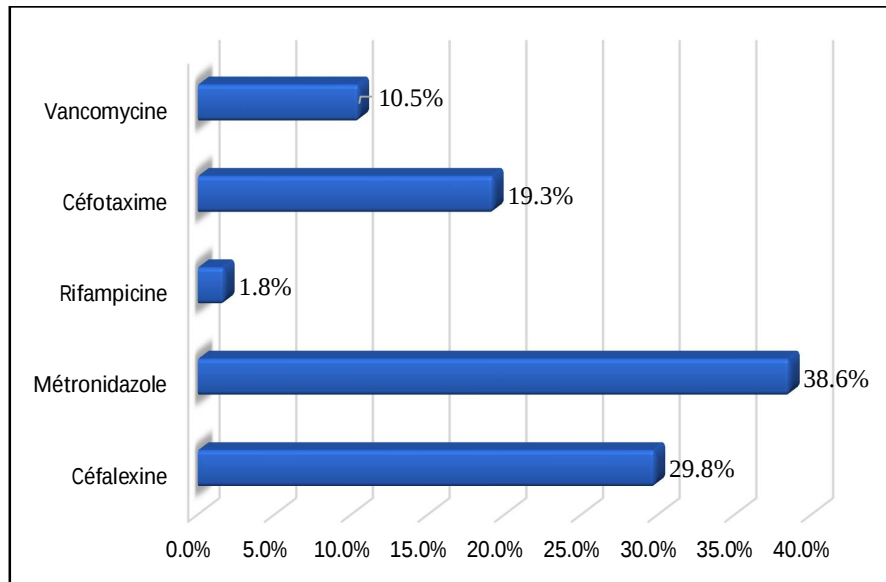


Figure 62: Les antibiotiques associés à la gentamicine.

III.2.6. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine :

III.2.6.1. Les concentrations résiduelles C_0 :

La détermination de la concentration résiduelle C_0 de la gentamicine a été réalisée chez les 35 patients inclus de notre série d'étude.

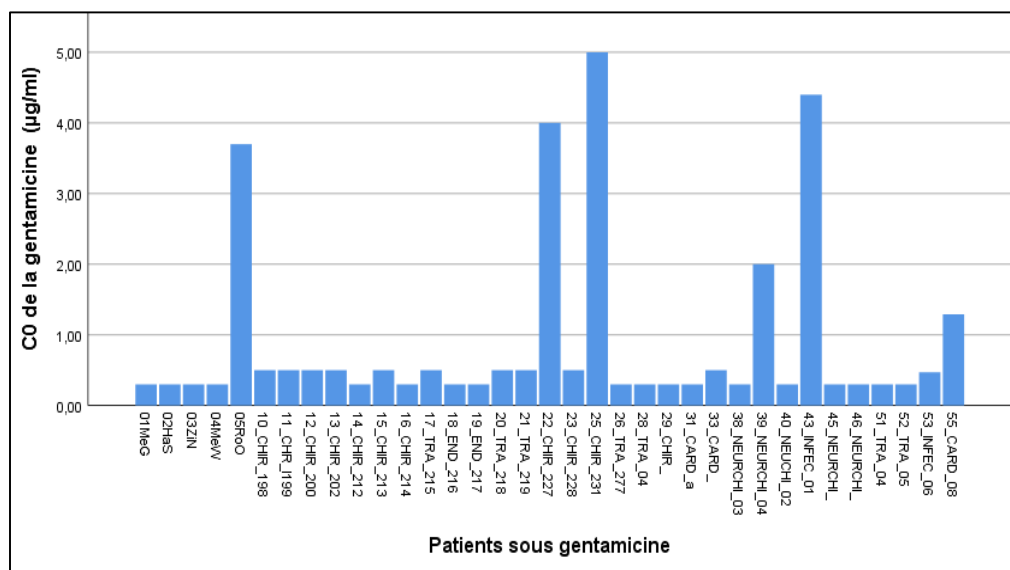


Figure 63: Résultats des C_0 de gentamicine par patient.

III.2.6.1.1. Répartition des C_0 de la gentamicine dans la fourchette thérapeutique :

82.9 % des patients avaient une C_0 inférieur à 0.5 µg/ml, tandis que chez 17.1 % la C_0 était supérieure à 0.5 µg/ml.

Tableau 28: Répartition des patients selon la fourchette thérapeutique des C_0 de la gentamicine.

Taux de gentamicine résiduelle (µg/ml)	Pourcentage (%)
< 0.5 µg/ml (normodosé)	82,9 %
≥ 0.5 µg/ml (surdosé)	17,1 %

III.2.6.1.2. Moyenne des concentrations C_0 de la gentamicine :

La moyenne des C_0 de la gentamicine était de $0.8 \pm 1,28$ µg/ml.

Tableau 29: La moyenne des concentrations C_0 de la gentamicine.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
C_0 (µg/ml)	0,89	1,28	0,30	0,30	5,00

III.2.6.1.3. Variations des C_0 de la gentamicine dans les services chirurgicaux, médicaux et de soins intensifs :

Les concentrations résiduelles C_0 de la gentamicine étaient inférieures à 0.5 µg/ml dans les services chirurgicaux (45.7 %), alors qu'elles dépassaient cette norme de 0.5 µg/ml dans le service dans certains services médicaux (14.3 %), tel que le service de cardiologie et d'endocrinologie.

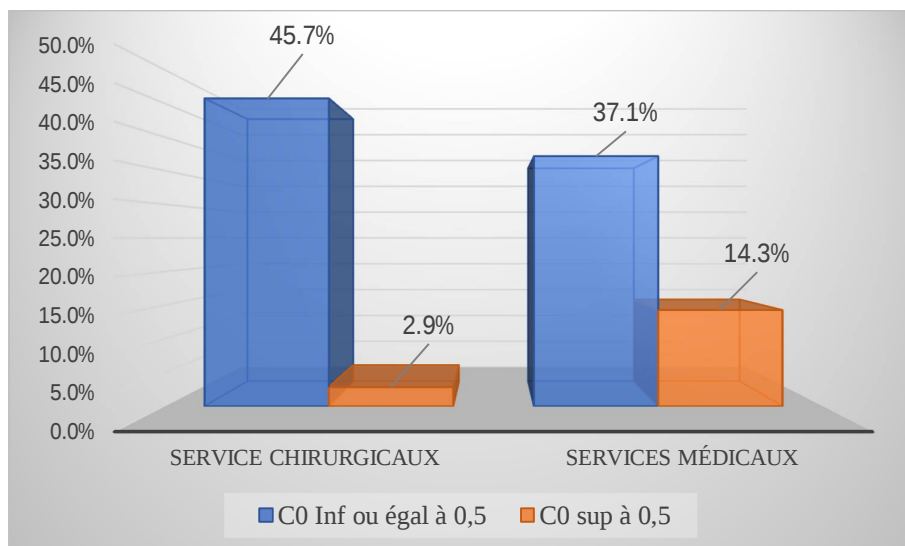


Figure 64 : Variation des C_0 de la gentamicine dans les services chirurgicaux et médicaux.

L'étude de la variation des C_0 de la gentamicine entre les services chirurgicaux et médicaux à l'aide du test exact de Fisher a donné un **p-value de 0.012**.

Tableau 30: Test exact de Fisher entre les C_0 de la gentamicine et le service d'hospitalisation des patients.

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)
Khi-carré de Pearson	16.104 ^a	7	.024	.015
Rapport de vraisemblance	17.750	7	.013	.021
Test exact de Fisher	14.205			0.012
Association linéaire par linéaire	.004 ^b	1	.949	1.000

III.2.6.2. Les concentrations maximales C_{max} :

Chez les 31 patients sous gentamicine inclus dans notre étude, la détermination des concentrations maximales C_{max} a révélé un sous dosage. C'est-à-dire que les C_{max} étaient inférieures à 15 $\mu\text{g/ml}$.

Sur les 4 cas où la gentamicine a été associée à la vancomycine pour obtenir une synergie dans le traitement de l'endocardite infectieuse, 3 cas soit 75 % présentaient une $C_{\max}$ dans la fourchette thérapeutique (3 - 5 $\mu\text{g/ml}$), et seulement un cas avait une $C_{\max}$ supérieure à 5 $\mu\text{g/ml}$ (surdosage).

Tableau 31: Répartition des patients selon la fourchette thérapeutique des $C_{\max}$ de la gentamicine

$C_{\max}$ de gentamicine ($\mu\text{g/ml}$)		Pourcentage (%)
$\leq 15 \mu\text{g/ml}$		31 (100 %)
15- 25 $\mu\text{g/ml}$ (normodosé)		0 (0 %)
> 25 $\mu\text{g/ml}$ (surdosé)		0 (0 %)
Synergie pour le traitement de l'endocardite :	3 - 5 $\mu\text{g/ml}$	3 (75 %)
	> 5 $\mu\text{g/ml}$	1 (25 %)

La moyenne des $C_{\max}$ de la gentamicine était de $5.28 \pm 2.74 \mu\text{g/ml}$.

Tableau 32: La moyenne de la concentration $C_{\max}$ de la gentamicine

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	5,28	2,74	5	0,30	9,60

III.2.6.3. Le quotient $C_{\max}/\text{CMI}$:

Dans le tableau ci-dessous, le quotient $C_{\max}/\text{CMI}$ a été calculé à partir des données des $C_{\max}$ et les 10 CMI de la gentamicine qui ont été déterminées.

Tableau 33: Tableau récapitulatif des valeurs des $C_{\max}$, CMI et le quotient $C_{\max}/CMI$

Pathogène identifié	$C_{\max}$ (µg/ml)	CMI (g/l)	$C_{\max}/CMI$
Klebsiella	4.80	1,00	4.8
	7		7
Enterobacter	7	0,50	14
E coli	9	0,75	12
Pseudomonas aeruginosa	4	2	2
	8.10		4.05
S. aureus	0.3	0,50	0.6
	4.20		8.4
	8.10		16.2
	7.20		7.20

Uniquement deux cas qui ont atteint l'objectif PK/PD avec une $C_{\max}$ entre 8 à 10 fois la CMI. Cependant, dans 60% des cas, les $C_{\max}$ n'ont même pas atteint 8 fois la CMI.

Tableau 34: Fourchette des $C_{\max}/CMI$

$C_{\max}/CMI$	Pourcentage (%)
< 8	6 (60 %)
Entre 8 -10	2 (20 %)
>10	2 (20 %)

III.2.7. Statistiques analytiques : études de corrélations :

III.2.7.1. Corrélation de la dose journalière de la gentamicine avec les différents paramètres physiopathologiques et biologiques :

III.2.7.1.1. Corrélation entre la dose journalière de la gentamicine et le poids des patients :

L'étude de la corrélation bivariée entre les doses journalières de la gentamicine et le poids des patients, a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0.190 et un degré de signification (p-value) égale à 0.273.

Tableau 35: Test de corrélation bivariée entre les doses journalières de la gentamicine et le poids des patients

		Posologie initiale de la gentamicine en mg
Poids des patients	Corrélation de Pearson	0,190
	p-value	0,273
	N	35

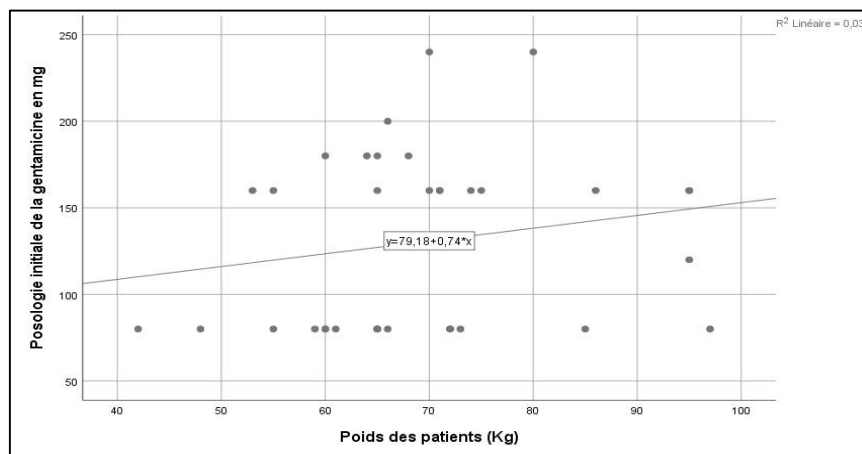


Figure 65: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les doses journalières de la gentamicine et le poids des patients

III.2.7.1.2. Corrélation entre les doses journalières de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients :

Les moyennes des doses journalières de la gentamicine en mg/Kg selon la clairance de la créatinine des patients, sont représentées sur le tableau suivant.

Tableau 36: Moyennes des doses journalières de la gentamicine en mg/Kg en fonction de la clairance de la créatinine des patients.

Clairance de la créatinine (ml/min)	Doses journalières de la gentamicine (mg/Kg)		
	Fréquence	Moyenne	Ecart type
≥ 90	23 (67.64%)	1.90	0.75
60 à 89	7 (20.59 %)	1.54	0.56
45 à 59	1 (2.94 %)	2.65	-
30 à 44	2 (5.88 %)	2.07	1.05
15 à 29	1 (2.94 %)	2.91	-

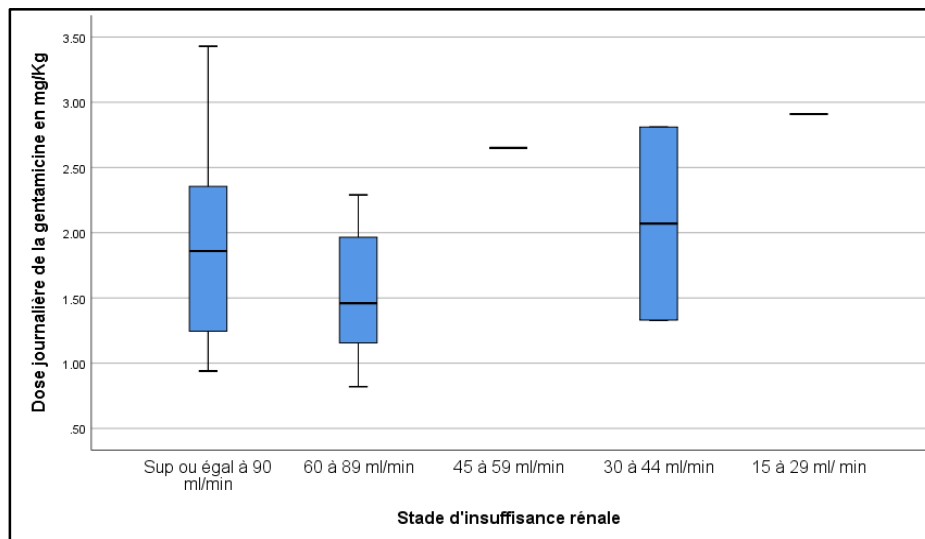


Figure 66: Moyennes des doses journalières de la gentamicine en mg/Kg selon l'état de la fonction rénale des patients

L'étude de la corrélation bivariée entre les doses journalières de la gentamicine (en mg) et la clairance de la créatinine des patients a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0,051 et un degré de signification (p-value) égale à 0,787.

Tableau 37: Test de corrélation bivariée entre les doses journalières de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients

		Clairance de la créatinine en ml/min
Posologie initiale de la gentamicine en mg	Corrélation de Pearson	0,051
	p-value	0,787

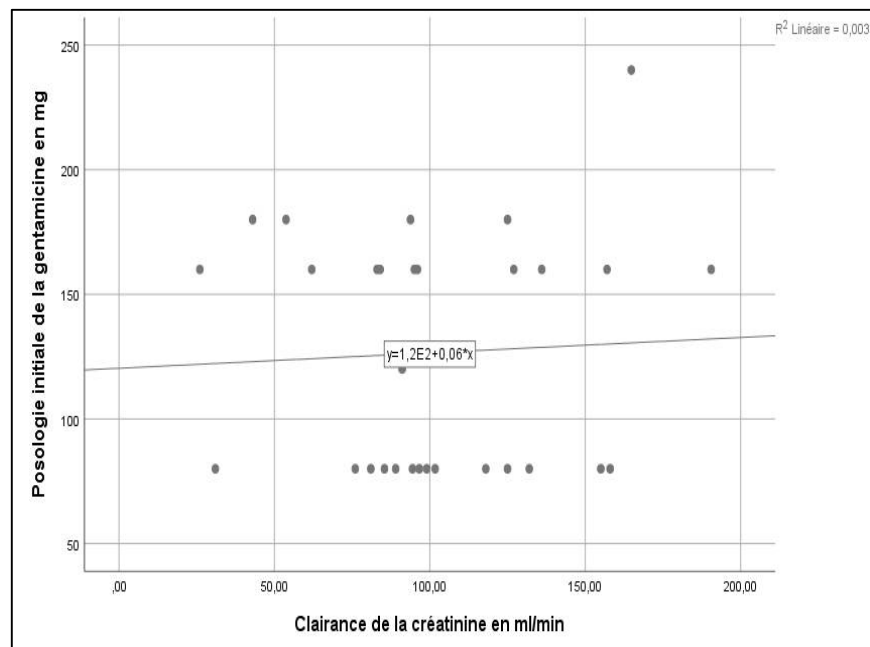


Figure 67: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les doses journalières de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients

III.2.7.2. Corrélation entre les concentrations résiduelles C_0 de la gentamicine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

III.2.7.2.1. Corrélation entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients:

L'étude de la relation entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients a donné les résultats mentionnés sur le tableau suivant, montrant que les C_0 dépassaient 0.5 µg/ml dans l'intervalle d'âge compris entre 45 et 75 ans (11.4 %).

Tableau 38: Relation entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients

Tranches d'âge (ans)	Fourchette thérapeutique de C_0 de la gentamicine	
	$C_0 \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$	$C_0 > 0,5 \mu\text{g/ml}$
15-30	2 (5,7%)	1 (2,9%)
30-45	5 (14,3%)	0 (0,0%)
45-60	12 (34,3%)	2 (5,7%)
60-75	8 (22,9%)	2 (5,7%)
Sup à 75 ans	2 (5,7%)	1 (2,9%)

L'application du test de khi deux de Pearson et le test exact de Fisher, a révélé une p-value de 0.576

Tableau 39 : Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients

	Valeur	ddl	Signification asymptotique	
			(bilatérale)	Sig. Exacte (bilatérale)
Khi-carré de Pearson	2,280 ^a	4	,684	0,764
Rapport de vraisemblance	2,941	4	,568	0,764
Test exact de Fisher	2,832			0,576
Association linéaire par linéaire	,233 ^b	1	,629	0,683
N d'observations valides	35			

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0.122 avec un degré de signification (p-value) égale à 0.484.

Tableau 40: Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients

C_0 de la gentamicine ($\mu\text{g/ml}$)	Age des patients	
	Corrélation de Pearson	0,122
	p-value	0,484
	N	35

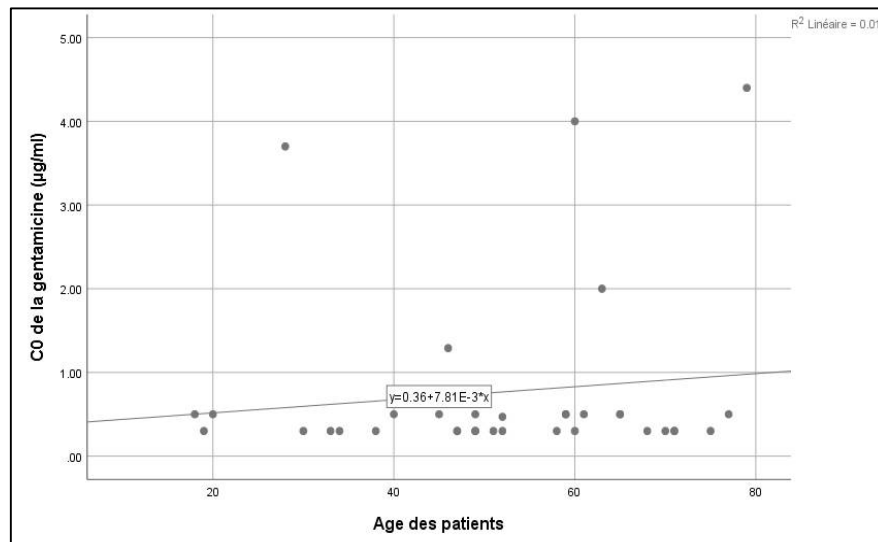


Figure 68: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients

III.2.7.2.2. Corrélation entre les C_0 de la gentamicine et le poids des patients :

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_0 de la gentamicine et le poids des patients, a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0,089 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,611.

Tableau 41 : Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la gentamicine et le poids des patients

		Poids des patients
C_0 de la gentamicine ($\mu\text{g/ml}$)	Corrélation de Pearson	0,089
	p-value	0,611
	N	35

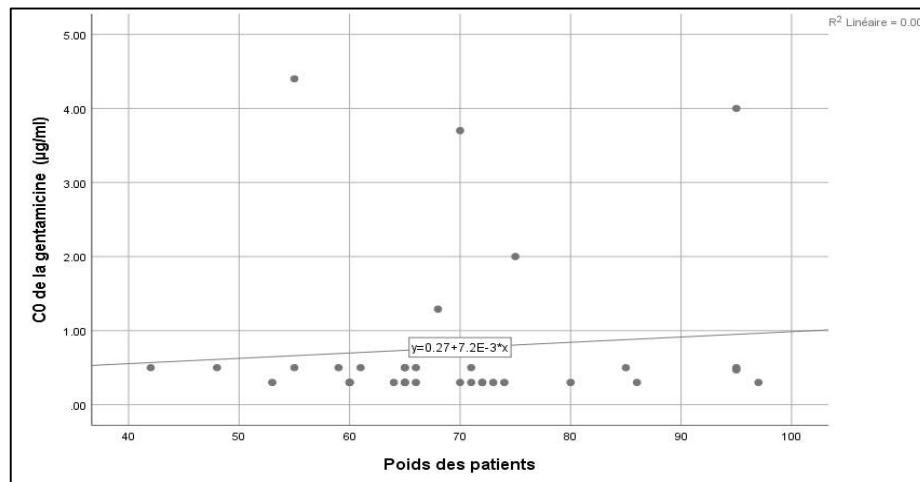


Figure 69: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la gentamicine et le poids des patients

III.2.7.2.3. Corrélation entre les C_0 et les doses journalières initiales de la gentamicine:

L'étude de la relation entre les C_0 et les doses journalières initiales de la gentamicine a donné les résultats mentionnés sur le tableau suivant :

Tableau 42: Relation entre les C_0 et les doses journalière de la gentamicine

Doses journalières de la gentamicine en mg	Fourchette thérapeutique de C_0 de la gentamicine	
	$C_0 \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$	$C_0 > 0,5 \mu\text{g/ml}$
80	15 (42,9 %)	1 (2,9 %)
120	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
160	8 (22,9 %)	3 (8,6 %)
180	3 (8,6 %)	1 (2,9 %)
200	1 (2,9 %)	0 (0,0 %)
240	1 (2,9 %)	1 (2,9 %)

Tableau 43: Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la gentamicine et les doses journalières de la gentamicine.

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. Exacte (bilatérale)
Khi-carré de Pearson	4,239 ^a	5	,516	,533
Rapport de vraisemblance	4,427	5	,490	,535
Test exact de Fisher	5,558			0,355
Association linéaire par linéaire	3,018 ^b	1	,082	,105
N d'observations valides	35			

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_0 et les doses journalières initiales de la gentamicine a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0,348 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,040.

Tableau 44: Test de corrélation bivariée entre les C_0 et les doses journalières initiales de la gentamicine.

		Dose initiale de la gentamicine en mg
C_0 de la gentamicine ($\mu\text{g/ml}$)	Corrélation de Pearson	0.348
	p-value	0.040
	N	35

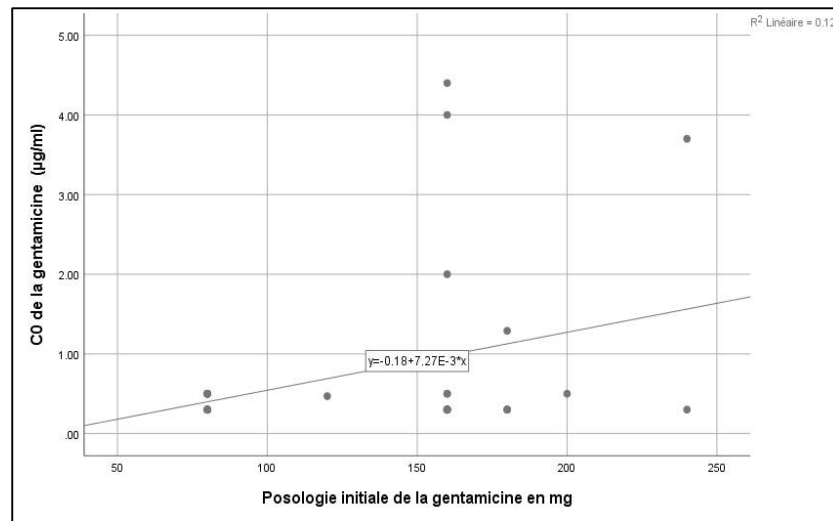


Figure 70: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 et les doses journalières initiales de la gentamicine

III.2.7.2.4. Corrélation entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine :

L'étude de la relation entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients, a donné les résultats mentionnés sur le tableau suivant.

Tableau 45: Relation entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients

	Fourchette thérapeutique de C_0 de la gentamicine	
	$C_0 \leq 0,5 \mu\text{g/ml}$	$C_0 > 0,5 \mu\text{g/ml}$
$\geq 90 \text{ ml/min}$	20 (58,8 %)	3 (8,8 %)
60 à 89 ml/min	6 (17,6 %)	1 (2,9 %)
45 à 59 ml/min	0 (0,0 %)	1 (2,9 %)
30 à 44 ml/min	2 (5,9 %)	0 (0,0 %)
15 à 29 ml/min	0 (0,0 %)	1 (2,9 %)

Tableau 46; Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. Exacte (bilatérale)
Khi-carré de Pearson	10,152 ^a	4	,038	0,058
Rapport de vraisemblance	8,135	4	,087	0,078
Test exact de Fisher	7,489			0,094
Association linéaire par linéaire	2,584 ^b	1	,108	0,098
N d'observations valides	35			

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_0 et la clairance de la créatinine des patients a donné un coefficient corrélation de Pearson de - 0,354 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,055.

Tableau 47 : Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine.

		Clairance de la créatinine en ml/min
C_0 de la gentamicine ($\mu\text{g/ml}$)	Corrélation de Pearson	- 0,354
	p-value	0,055

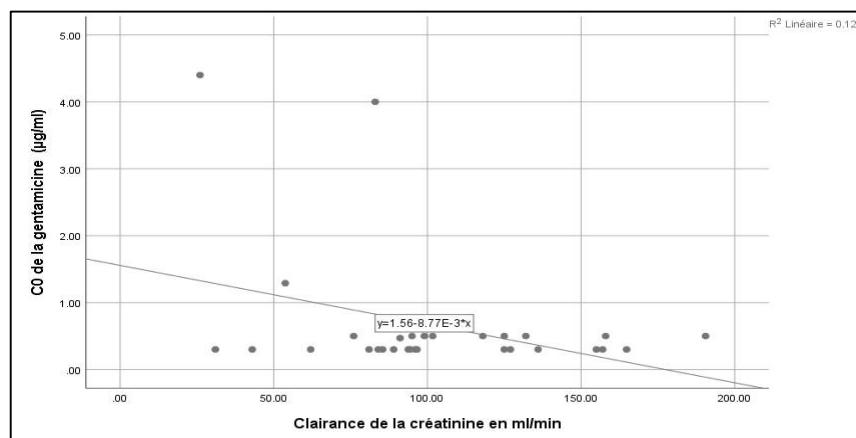


Figure 71: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine

III.2.7.3. Corrélation entre les concentrations maximales C_{max} de la gentamicine et les paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

III.2.7.3.1. Corrélation entre les C_{max} de la gentamicine et l'âge des patients:

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_{max} de la gentamicine et l'âge des patients a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0,004 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,981.

Tableau 48: Test de corrélation bivariée entre les C_{max} de la gentamicine et l'âge des patients

		Age des patients
C_{max} de la gentamicine (µg/ml)	Corrélation de Pearson	0,004
	p-value	0,981
	N	35

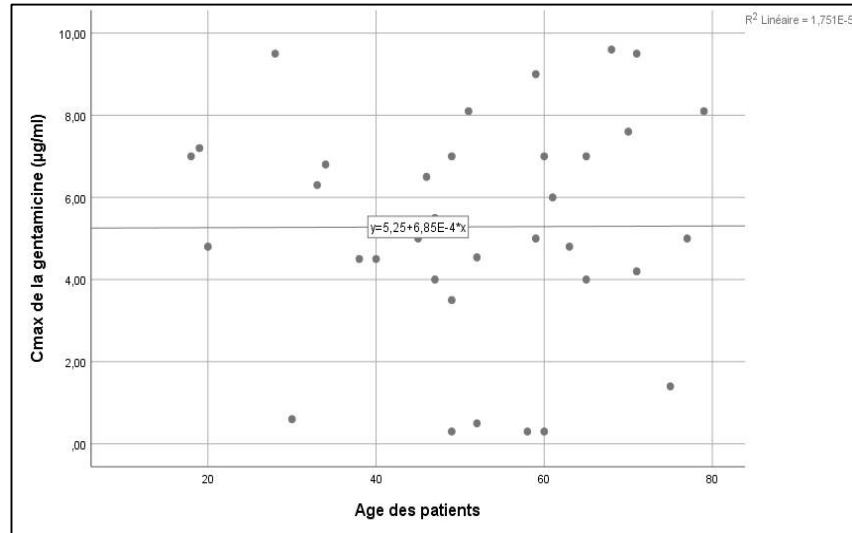


Figure 72: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les $C_{\max}$ de la gentamicine et l'âge des patients.

III.2.7.3.2. Corrélation entre les $C_{\max}$ de la gentamicine et le poids des patients :

L'étude de la corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ de la gentamicine et le poids des patients, a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0,017 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,921.

Tableau 49: Test de corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ de la gentamicine et le poids des patients.

		Poids des patients
$C_{\max}$ de la gentamicine (µg/ml)	Corrélation de Pearson	0,017
	p-value	0,921
	N	35

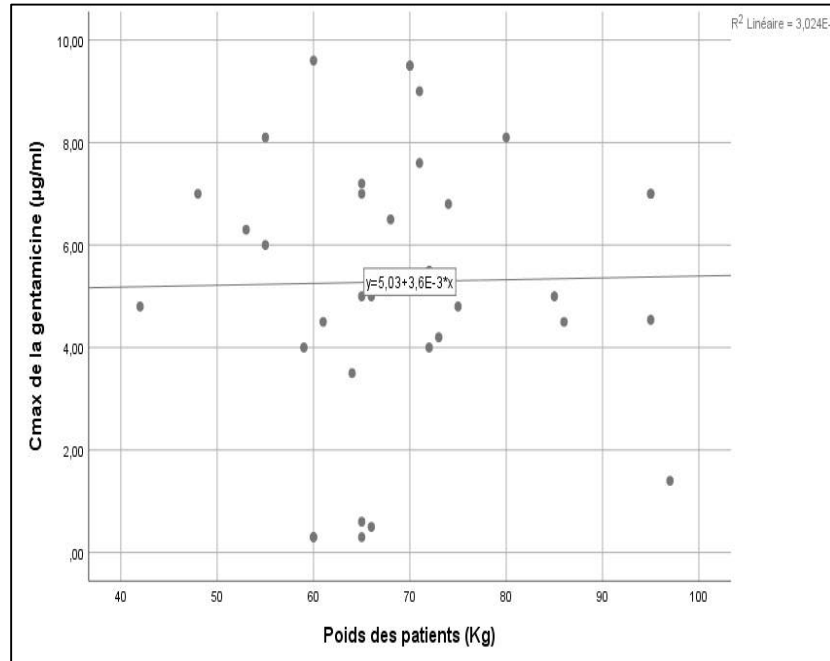


Figure 73: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les $C_{\max}$ de la gentamicine et le poids des patients.

III.2.7.3.3. Corrélation entre les $C_{\max}$ et les doses journalières de la gentamicine :

En étudiant la variation des $C_{\max}$ en fonction de la dose journalière de la gentamicine, on a noté que ces $C_{\max}$ sous dosées (inférieures à 15 g/ml) s'observaient lorsque la gentamicine était administrée à 80 mg par jour dans 45.7 % des cas, et à 160 mg par jour dans 28.6 % des cas. Les autres résultats sont représentés sur le tableau ci-dessous.

Tableau 50: Variation des $C_{\max}$ en fonction de la dose journalière de la gentamicine

		Doses journalières de la gentamicine (mg)					
		80	120	160	180	200	240
$C_{\max} < 15 \mu\text{g/ml}$		16 (45.7 %)	1 (2.9 %)	10 (28.6%)	2 (5.7%)	0 (0 %)	2 (5.7%)
Synergie pour le traitement d'endocardite	3 - 5 $\mu\text{g/ml}$	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (2.9%)	1(2.9 %)	0 (0 %)
	> 5 $\mu\text{g/ml}$	0 (0 %)	0 (0 %)	1(2.9 %)	1(2.9 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

L'étude de la corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ et les doses journalières de la gentamicine a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0,534 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,001.

Tableau 51: Test de corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ et les doses journalières de la gentamicine.

$C_{\max}$ de la gentamicine ($\mu\text{g/ml}$)	Dose de la gentamicine en mg	
	Corrélation de Pearson	0,534
	p-value	0,001
N		35

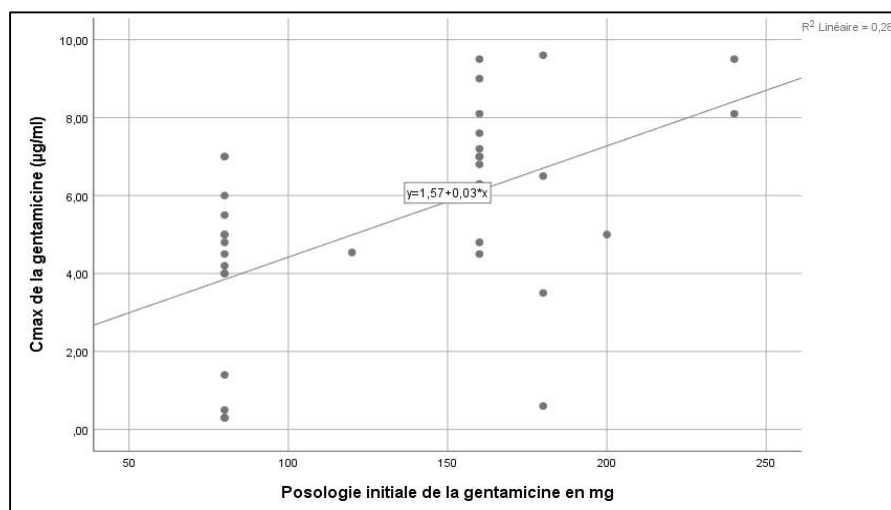


Figure 74: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les $C_{\max}$ et les doses journalières de la gentamicine.

III.2.7.3.4 Corrélation entre les $C_{\max}$ de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients :

L'étude de la corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients, a révélé un coefficient de corrélation de Pearson de 0,221 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,241.

Tableau 52: Test de corrélation bivariée entre les C_{max} de la gentamicine et la clairance de la créatinine.

		Clairance de la créatinine en ml/min
C _{max} de la gentamicine (µg/ml)	Corrélation de Pearson	0,221
	p-value	0,241

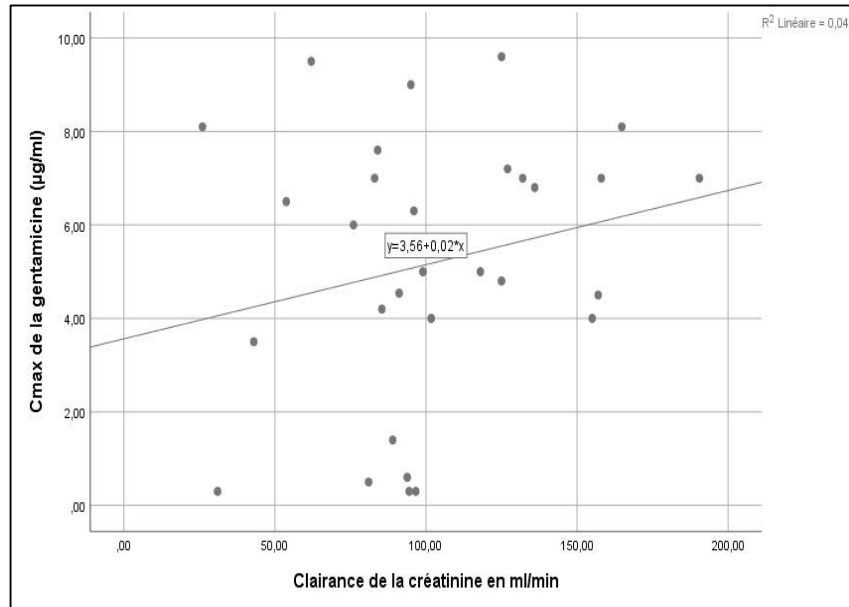


Figure 75: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{max} de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.

III.2.7.4. Corrélation entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

III.2.7.4.1. Corrélation entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et le poids des patients :

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_{max}/CMI de la gentamicine et le poids des patients, a révélé un coefficient de corrélation de Pearson de - 0,152 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,656.

Tableau 53 : Test de corrélation bivariée entre les $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine et le poids des patients.

		Poids des patients
Cmax/CMI	Corrélation de Pearson	- 0,152
	p-value	0,656

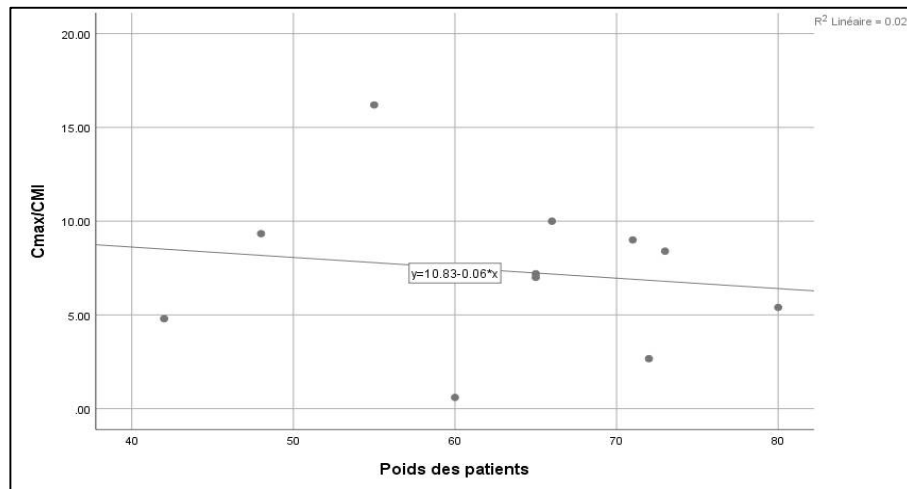


Figure 76: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine et le poids des patients.

III.2.7.4.2. Corrélation entre les $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients :

L'analyse de la corrélation bivariée entre les $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients, a révélé un coefficient de corrélation de Pearson de - 0,278 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,437.

Tableau 54 : Test de corrélation bivariée entre les $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients

		Cmax/CMI
Clairance de la créatinine en ml/min	Corrélation de Pearson	- 0.278
	p-value	0.437

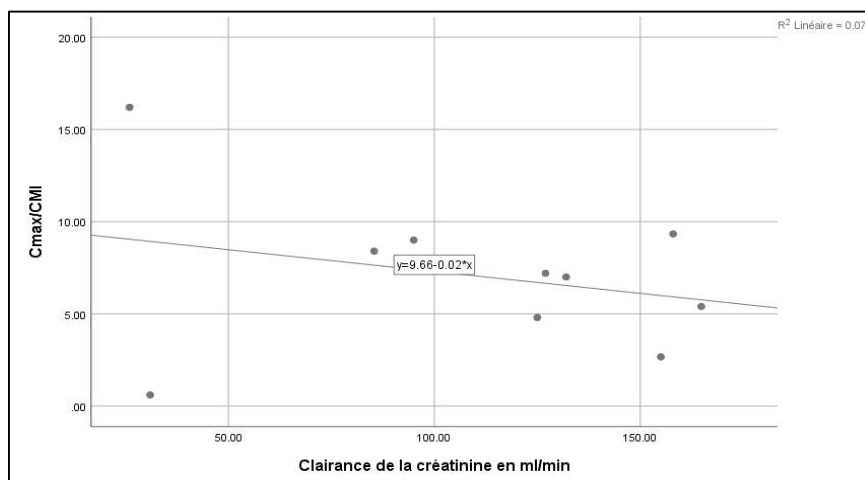


Figure 77: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.

III.2.8. Interventions pharmaceutiques :

III.2.8.1. Problèmes pharmaceutiques :

Suite aux résultats des dosages de la gentamicine, et après avoir analysé les caractéristiques physiopathologiques de chaque patient, leurs paramètres biologiques et bactériologiques, des informations utiles ont été recueillies pour identifier les problèmes nécessitant des interventions pharmaceutiques et les mesures à prendre par les cliniciens.

39 % des patients nécessitaient un suivi thérapeutique régulier vu leurs situations cliniques critiques.

Chez 32 % des cas, les posologies étaient infra thérapeutiques. En revanche, uniquement dans 3 % des cas étaient supra thérapeutiques.

Dans 20 % des cas, la voie d'administration de la gentamicine n'était pas convenable aux pathologies traitées et non appropriée à l'usage hospitalier, il s'agit de la voie IM.

Nous avons également évalué chez 3% des cas que la méthode d'administration n'était pas adéquate.

Deux cas sous gentamicine ont présenté un effet secondaire, il s'agissait d'une insuffisance rénale sévère après traitement par la gentamicine.

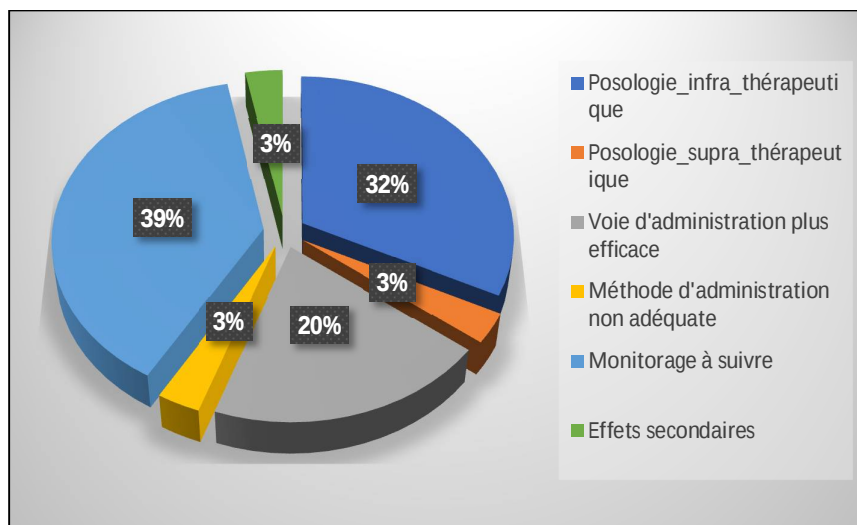


Figure 78: Les problèmes pharmaceutiques détectés chez les patients sous gentamicine.

III.2.8.2. Interventions pharmaceutiques proposées :

Suites aux problèmes cités ci-dessus, des solutions ont été proposés aux cliniciens pour améliorer la prise en charge individualisée des patients.

Des recommandations de suivi thérapeutique et d'adaptation posologique ont été proposées respectivement dans 35 % et 38 % des cas.

Des changements de la voie d'administration étaient proposés dans 20 % des cas, ainsi que l'optimisation des modalités d'administration dans 4 % des cas.

On a également proposé d'arrêter la thérapeutique par la gentamicine dans les deux cas qui ont développé l'insuffisance rénale sévère.

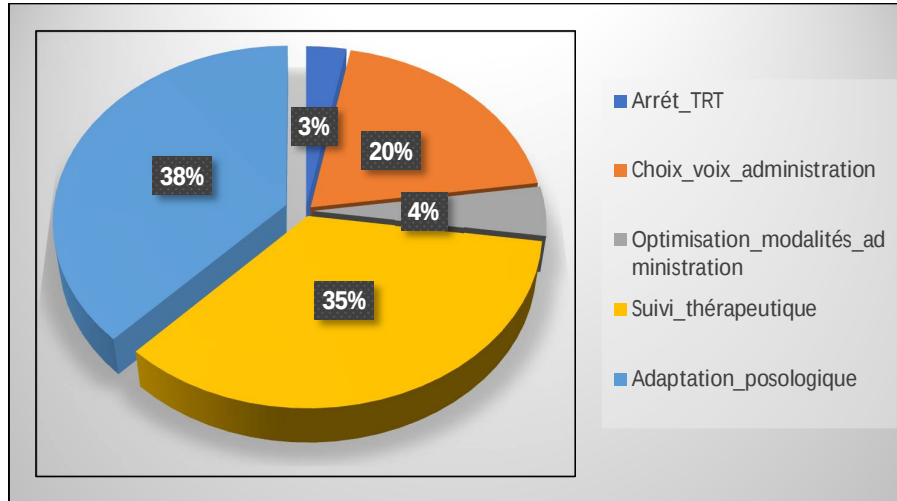


Figure 79: Interventions pharmaceutiques proposés aux cliniciens.

III.2.8.3. Devenirs des interventions pharmaceutiques :

Des comptes rendus ont été adressés aux cliniciens traitants et aux médecins chef, contenant les résultats de dosage de la gentamicine, des propositions de nouvelles posologies, ou d'autres recommandations selon les cas.

Dans uniquement 41 % des cas, les médecins ont pris en considération nos recommandations.

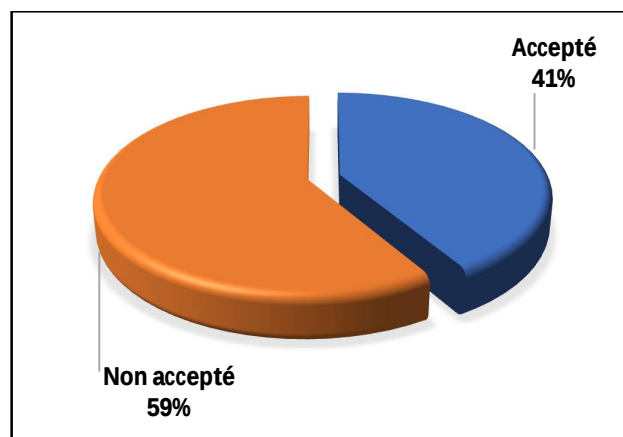


Figure 80: Devenirs des interventions pharmaceutiques

III.2.8.4. Impact de l'application des interventions pharmaceutiques :

Suite à notre intervention pharmaceutique, des modifications ont été faites dans le système de prescription.

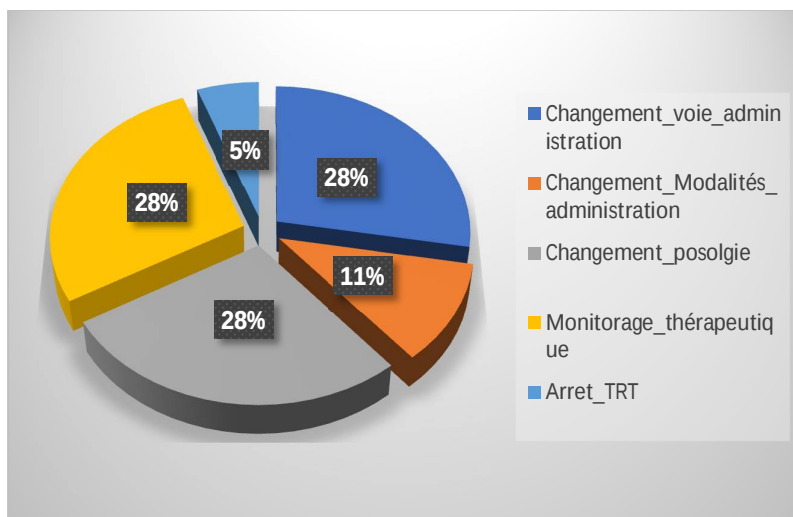


Figure 81: Modifications faites dans le système de prescription après intervention pharmaceutique.

III.2.8.4.1. Changement de voies d'administration non adéquate à l'usage hospitalier :

Après notre intervention pharmaceutique visant à améliorer la prise en charge thérapeutique en proposant un changement de voie d'administration de la gentamicine afin d'améliorer sa biodisponibilité et son efficacité, les cliniciens ont accepté de changer la voie IM pour la perfusion IV dans cinq cas : deux cas de sepsis, deux cas de complication du pied diabétique et un cas d'infection de la plaie après intervention chirurgicale.

Tableau 55: Mode d'administration de la gentamicine avant et après intervention pharmaceutique

	Avant intervention	Après intervention
Voie d'administration non adéquate :IM	13	8
Voie d'administration adéquate : IV	22	27

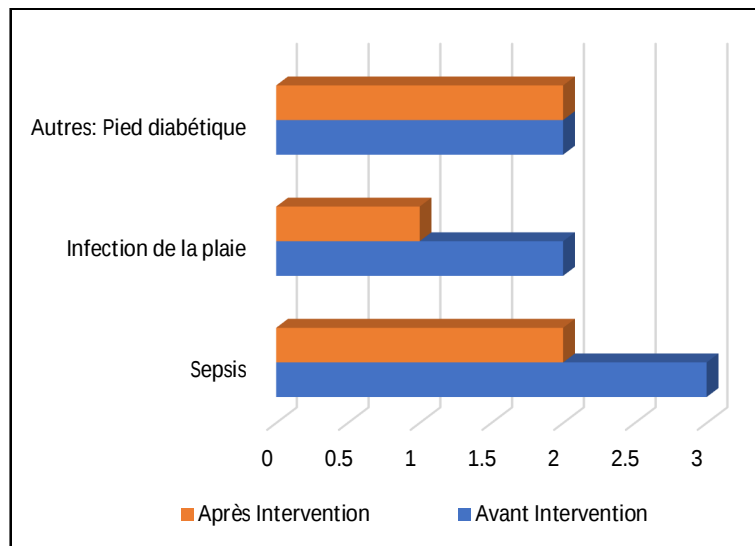


Figure 82: Type d'infection et voix d'administration changée.

III.2.8.4.2. Adaptation posologique :

Des adaptations posologiques ont été faites par les cliniciens pour 8 patients, en prenant en considérations nos recommandations.

Tableau 56: Moyenne des posologies de la gentamicine avant et après adaptation.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Posologie initiale de la gentamicine (mg) (N= 8)	137,50	58	140	80	240
Posologie modifiée de la gentamicine (mg) (N= 8)	195	72,31	180	80	320

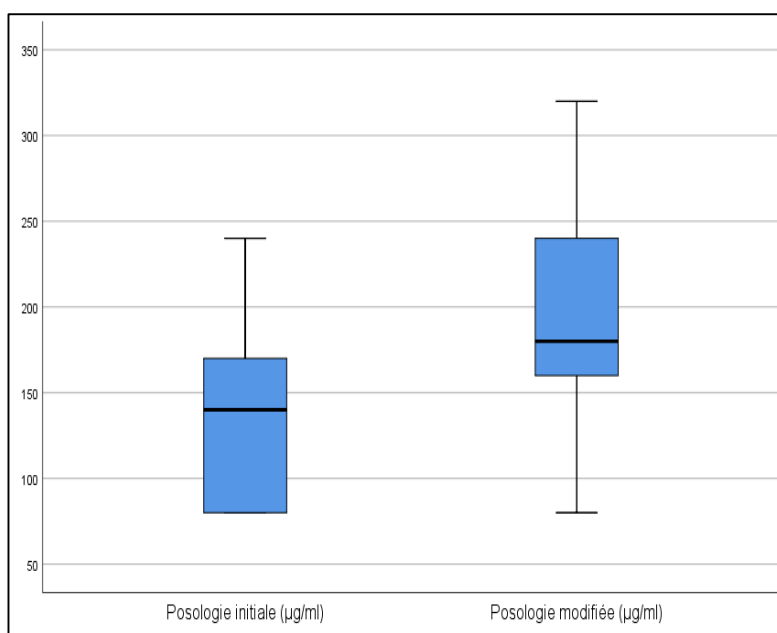


Figure 83: Schéma illustrant la différence de médianes des posologies de la gentamicine avant et après adaptation

III.2.8.4.3. Monitoring thérapeutique :

Lorsqu'un changement de dose était effectué sur la base d'un résultat d'analyse sanguine hors de la plage thérapeutique ou aux limites du quotient $C_{\max}/CMI$, des nouveaux prélèvements sanguins ont été réalisés après 48h. Le but était de s'assurer que les $C_{\max}$ ont atteint la fourchette thérapeutique et que le but PK/PD a été obtenu pour assurer une meilleure efficacité de la gentamicine.

Tableau 57: Moyenne des $C_{\max}$ avant et après adaptation posologique.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
$C_{\max}$ avant adaptation ($\mu\text{g/ml}$)	6,00	1.88	5,65	4,00	9,50
$C_{\max}$ après adaptation ($\mu\text{g/ml}$)	9,55	8,74	3,82	4,80	15,75

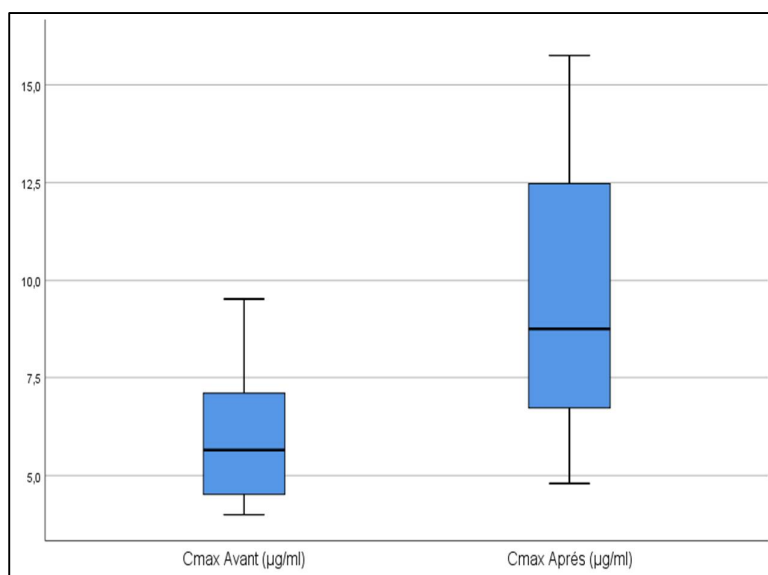


Figure 84: Schéma illustrant la différence de médianes des $C_{\max}$ avant et après adaptation

Tableau 58: Tableau récapitulatif des résultats de $C_{\max}$ et $C_{\max}/CMI$ avant et après adaptation posologique

$C_{\max}$ (µg/ml)		$C_{\max}/CMI$		Conséquence thérapeutique
Avant adaptation	Après adaptation	Avant adaptation	Après adaptation	
9.5	15.75	/	/	Atteinte de la cible 15- 25 µg/ml
4,50	12,92	/	/	< 15 µg/ml
6,50	4.80	/	/	Atteinte de la cible 3- 5 µg/ml (Synergie l'endocardite)
4.80	8,95	4.8	8,95	Atteinte de l'objectif $C_{\max}/CMI = 8 \text{ à } 10$
7	8,52	7	8,52	Atteinte de l'objectif $C_{\max}/CMI = 8 \text{ à } 10$
4	12,03	2.67	8,02	Atteinte de l'objectif $C_{\max}/CMI = 8 \text{ à } 10$
0.3	/	0.6	/	Arrêt de Traitement (IR)
8.10	/	16.2	/	Arrêt de Traitement (IR)
7.20	8,53	7.20	8,53	Atteinte de l'objectif $C_{\max}/CMI = 8 \text{ à } 10$

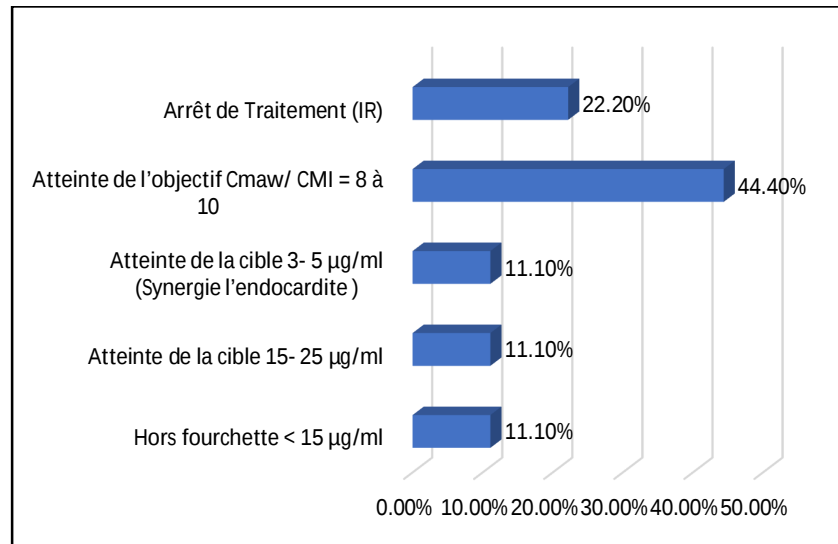


Figure 85: Conséquence thérapeutique de l'adaptation posologique de la gentamicine

III.2.8.5. Corrélation entre les $C_{\max}/CMI$ après adaptation posologique et le poids des patients :

L'analyse de la corrélation bivariée entre les nouveaux ratio $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine obtenus après adaptation posologique et le poids des patients, a révélé un coefficient de corrélation de Spearman de - 0.949 avec un degré de signification (p-value) égale à 0.051.

Tableau 59: Test de corrélation bivariée entre les nouveaux ratio $C_{\max}/CMI$ après adaptation posologique de la gentamicine et le poids des patients.

		Cmax/CMI
Poids des patients (Kg)	Corrélation de Spearman	-0.949
	Sig. (Bilatérale)	0.051
	N	4

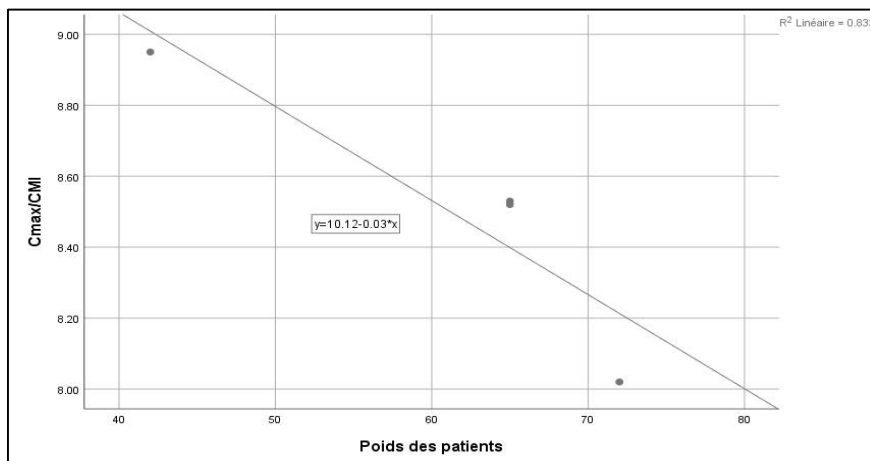


Figure 86: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les nouveaux ratio $C_{\max}/CMI$ après adaptation posologique de la gentamicine et le poids des patients.

III.2.8.6. Corrélation entre les $C_{\max}/CMI$ après adaptation posologique et la clairance de la créatinine des patients :

L'analyse de la corrélation bivariable entre les nouveaux ratio $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine obtenus après adaptation posologique et la Clairance de la créatinine des patients, a révélé un coefficient de corrélation de Spearman de - 0.913 avec un degré de signification (p-value) égale à 0.047.

Tableau 60 : Test de corrélation bivariable entre les $C_{\max}/CMI$ après adaptation posologique de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.

		C _{max} /CMI
Clairance de la créatinine en ml/min	Corrélation de Spearman	- 0.913
	Sig. (Bilatérale)	0.047
	N	4

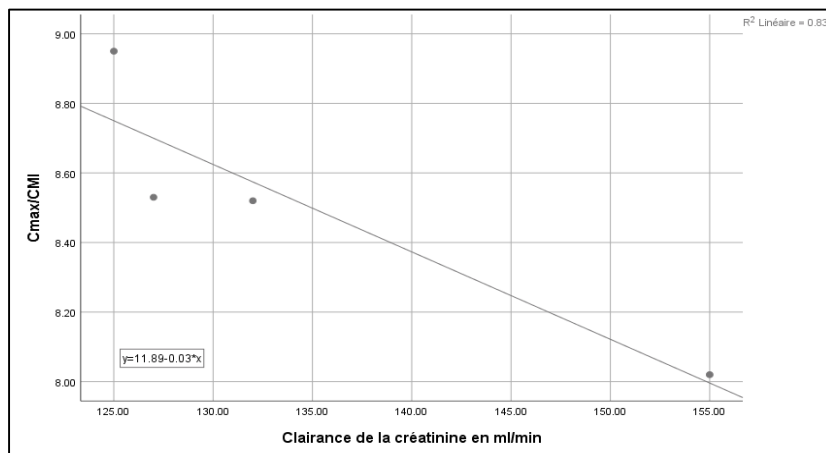


Figure 87: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les nouveaux ratio $C_{\max}/CMI$ après adaptation posologique de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.

III.2.8.7. Corrélation entre les $C_{\max}$ après adaptation posologique et la clairance de la créatinine des patients :

L'analyse de la corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ de la gentamicine obtenues après adaptation posologique et la Clairance de la créatinine des patients, a révélé un coefficient de corrélation de Spearman de 0.857 avec un degré de signification (p-value) égale à 0.014.

Tableau 61 : Test de corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ après adaptation posologique de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients.

Clairance de la créatinine en ml/min	C _{max}	
	Coefficient de corrélation	0.857
	Sig. (Bilatéral)	0.014
	N	7

III.3. Suivi des patients sous la vancomycine :

25 patients ont été traités par la vancomycine, et répondant à nos critères d'inclusion et de non inclusion.

III.3.1. Données épidémiologiques des patients sous Vancomycine :

III.3.1.1. Le sexe des patients sous vancomycine :

On a noté une prédominance masculine avec un pourcentage de 56 %, et un Sexe ratio de 1.273.

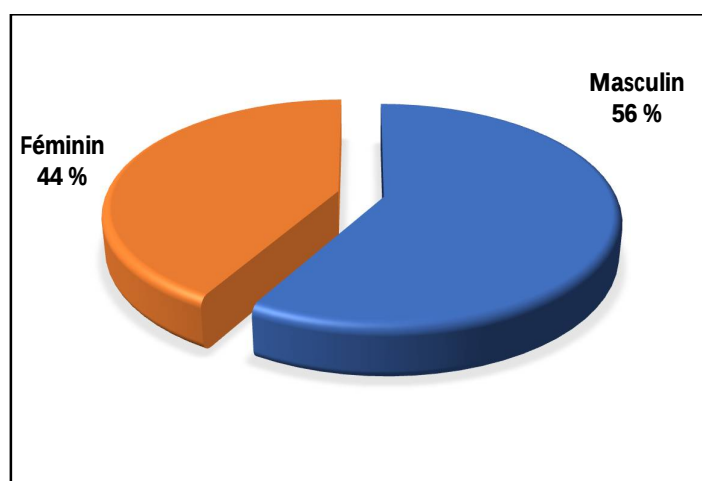


Figure 88: Le sexe des patients sous vancomycine

III.3.1.2. L'âge des patients sous vancomycine :

L'âge moyen des patients traités par la vancomycine était de $51,40 \pm 23,13$ ans, avec des extrêmes allant de 18 à 84 ans.

Tableau 62: L'âge moyen des patients sous vancomycine.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Age des patients (ans)	51,40	23,134	49,00	18	84

28% des patients inclus avaient un âge compris entre 15 et 30 ans, tandis que 28% avaient un âge supérieur à 75 ans. Les autres tranches d'âge représentaient 64% de l'échantillon, dont 20% avaient un âge compris entre 45 et 60 ans.

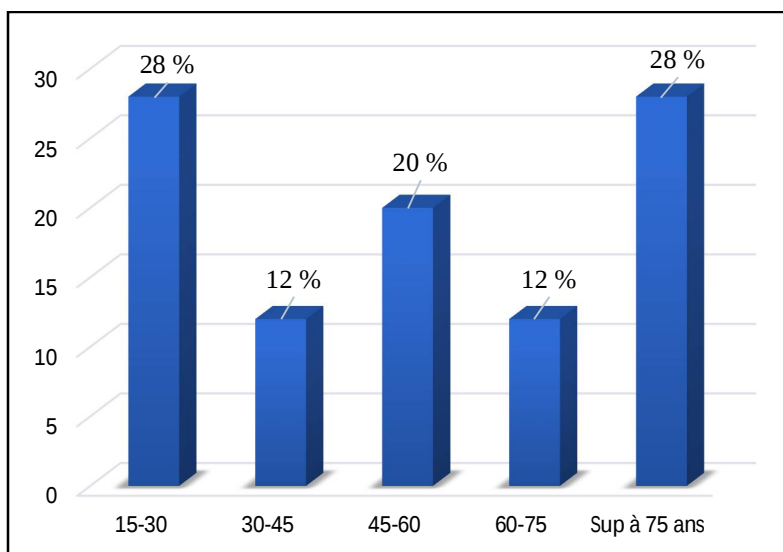


Figure 89: Répartition des patients sous vancomycine par tranche d'age.

III.3.1.3. Le poids des patients :

Le poids moyen des patients sous vancomycine était de 67.44 ± 13.51 Kg, avec des extrêmes allant de 50 à 92 Kg.

Tableau 63: Le poids moyen des patients sous vancomycine

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Poids des patients (Kg)	67,44	13,51	65,00	50	92

III.3.1.4. Services prescripteurs de la vancomycine :

62.4 % de nos patients recevaient la vancomycine lors de leur hospitalisation au niveau du CHU IBN SINA ANNABA dans le service de cardiologie et des brulés (20.8 % des cas

dans chacun), le service de réanimation médicale (12.5 %) et le service d'endocrinologie (8.3%).

29.2 % des patients suivis étaient hospitalisés au niveau du CHU BENBADIS CONSTANTINE dans le service de réanimation médicale. Le service des brûlés (12.5 % des cas dans chacun), et 4.2 % des cas ont reçu la vancomycine au niveau du service des maladies infectieuses.

8.4 % des cas recevant la vancomycine ; étaient hospitalisés au niveau du CHU IBN ROCHD ANNABA dans le service de traumatologie et les urgences chirurgicales.

Ces services ont accepté d'adhérer à l'étude et faire bénéficier leurs patients du STP de la vancomycine.

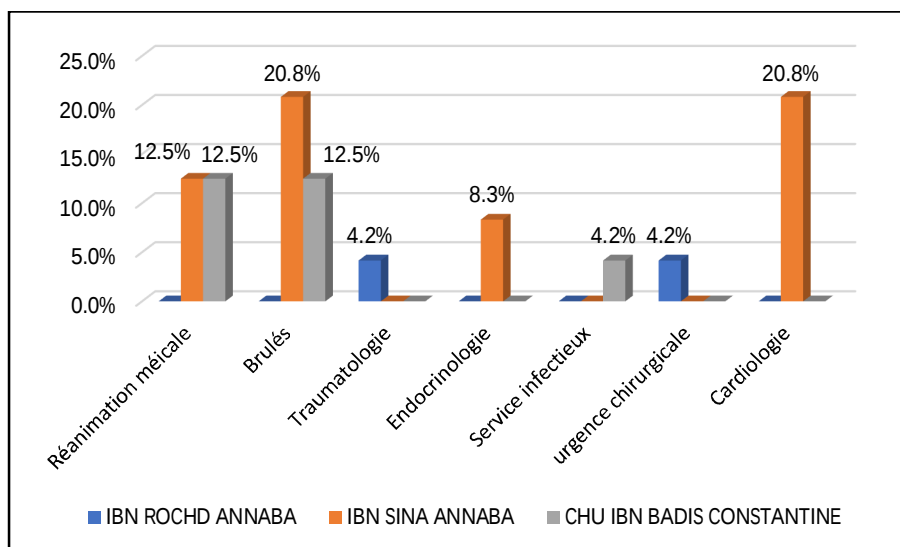


Figure 90: Répartition des patients sous vancomycine dans les différents services hospitaliers

III.3.1.4. Motif d'hospitalisation :

L'échantillon de patients sous vancomycine était hospitalisé dans plus de 33 % des cas pour des brûlures, dans 25 % pour des endocardites infectieuses et des polytraumatismes au niveau du service de réanimation médicale. Les autres motifs d'hospitalisation étaient les complications du pied diabétique, pyothorax, et d'autres.

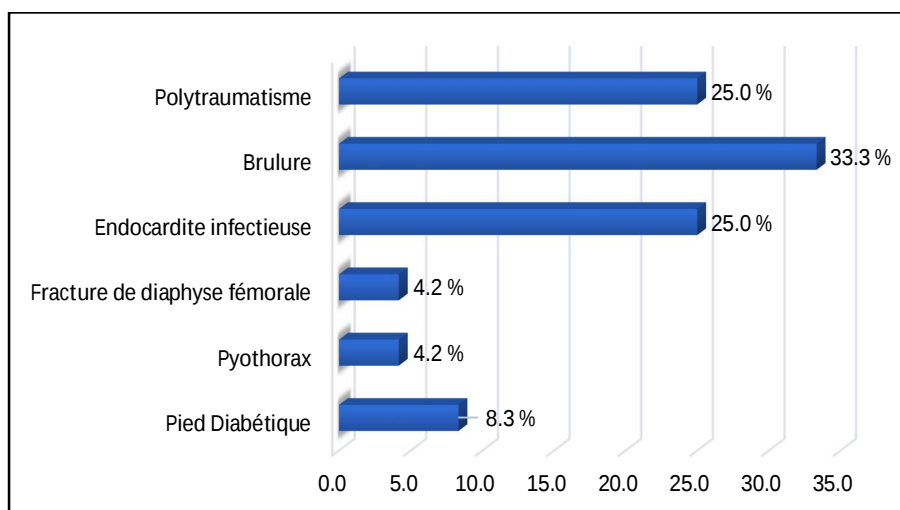


Figure 91: Motif d'hospitalisation des patients sous vancomycine

III.3.1.5. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation était de $27,88 \pm 10,89$ jours, avec des extrêmes allant de 14 jours à 60 jours.

Tableau 64: Durée d'hospitalisation des patients sous vancomycine

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Durée d'hospitalisation (J)	27,88	10,89	25,00	14	60

III.3.1.6. Les pathologies sous-jacentes :

Dans notre échantillon de 25 patients, en plus de l'affection à l'origine de l'hospitalisation, 14 patients présentaient des pathologies sous-jacentes soit 56 % des cas. Parmi ceux-ci, 36 % souffraient de l'hypertension artérielle, 30.6 % de diabète. 22.2 % des dyslipidémies, et des pourcentages plus faibles ont été observés pour des affections telles que des dysthyroïdies, l'AVC ischémique, la thrombose, et l'anémie.

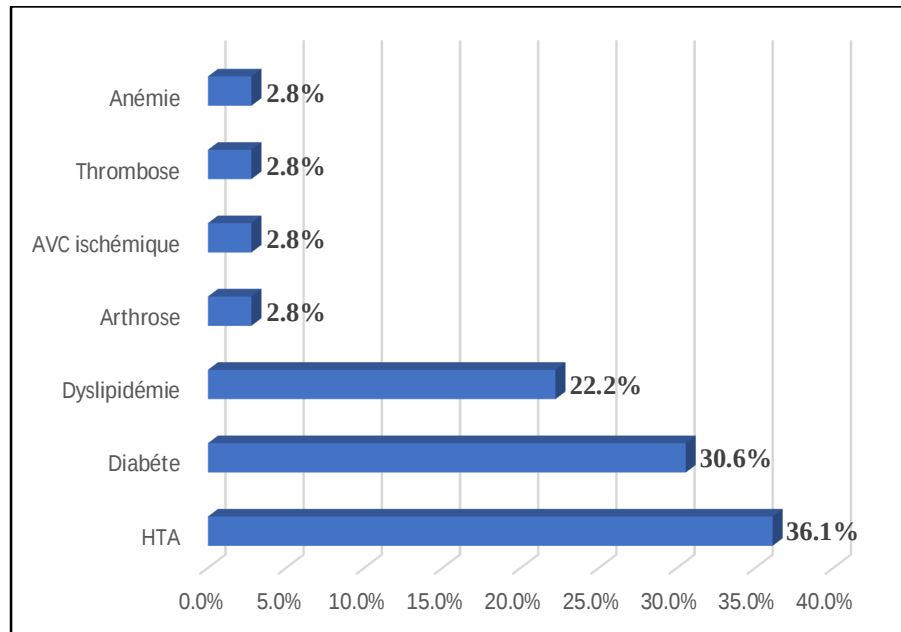


Figure 92: Les pathologies sous-jacentes des patients sous vancomycine.

III.3.1.7. Traitements associés :

Les patients traités par la vancomycine, recevaient également d'autres traitements pour leurs pathologies causant leur hospitalisation et pour leurs pathologies sous-jacentes.

Le paracétamol injectable et l'oméprazole étaient les traitements les plus prescrits avec la vancomycine soit respectivement dans 28.2 % et 21.2 % des cas, suivi de l'héparine (Lovenox) (16.5 %). Les autres traitements étaient le traitement de l'HTA principalement par les différentes classes d'antihypertenseurs (15.3 %), le traitement du diabète par la Metformine (10.6 % des cas) et l'insuline (3.5 %).

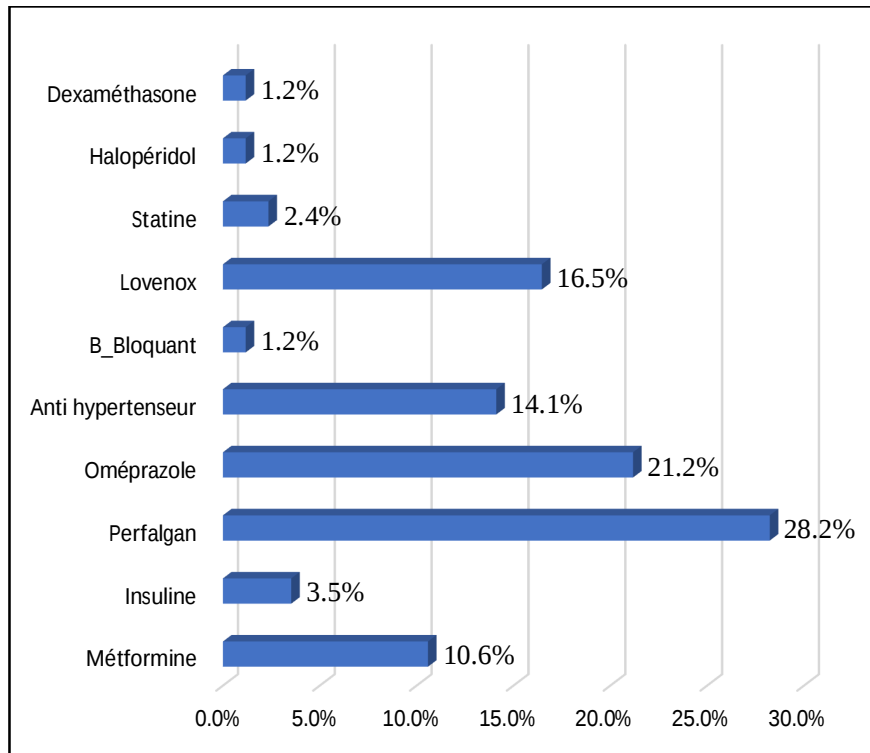


Figure 93: Traitements prescrits chez les patients sous vancomycine

III.3.1.8. Co-morbidités et facteurs de risque :

Parmi l'échantillon traité avec la vancomycine, on constate que 48,1 % des cas ont subi une intervention chirurgicale, tandis que 40,7 % présentaient une insuffisance rénale comme facteur de risque. De plus, deux cas d'insuffisance cardiaque et un cas d'instabilité hémodynamique étaient présents dans cet échantillon.

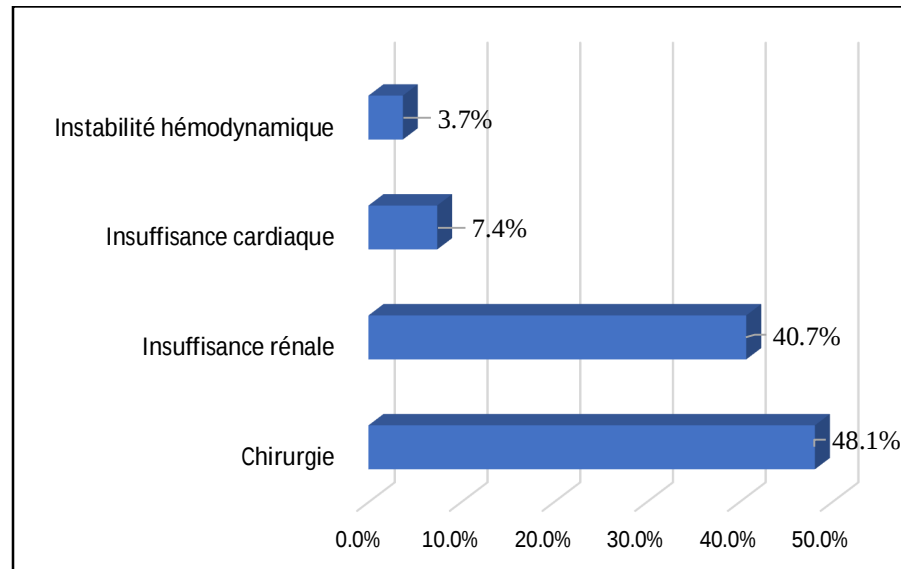


Figure 94: Co-morbidités et facteurs de risque chez les patients sous vancomycine

III.3.2. Les données bactériologiques :

III.3.2.1. Profil bactériologique :

Chez nos patients, la vancomycine était administrée à but curatif, principalement documenté dans 96 % des cas, et probabiliste dans uniquement 4 % des cas.

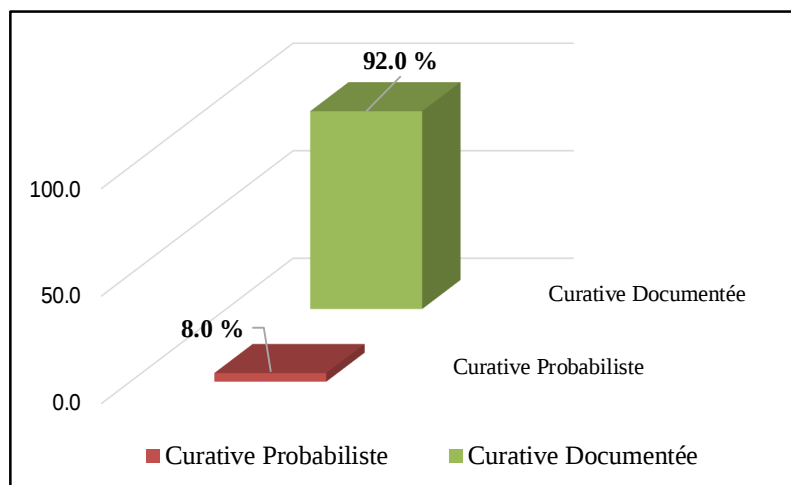


Figure 95: Profil bactériologique d'administration de la vancomycine

III.3.2.2. Type d'infections :

52 % des patients avaient un sepsis comme infection traitée par la vancomycine, suivies par les endocardites infectieuses (16.0 %), et à un degré moindre les infections broncho-pulmonaire, pyothorax et autres.

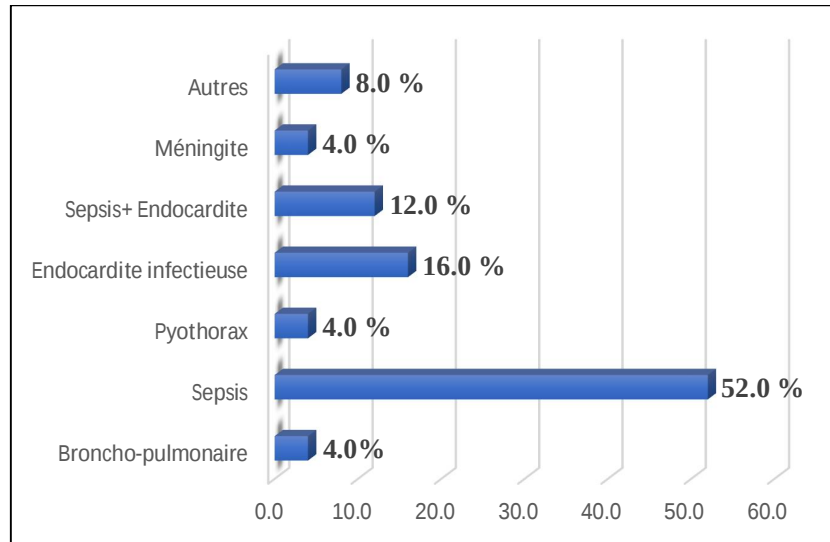


Figure 96: Type d'infections traitées par la vancomycine

III.3.2.3. Type de prélèvement bactériologique :

24 patients ont bénéficié d'un prélèvement bactériologique pour l'identification des germes pathogènes, ce qui a justifié la prescription de la vancomycine qui s'est révélé active. Chez 87.5 % des patients, le prélèvement réalisé était de l'hémoculture, et chez plus de 12 % était des prélèvements de pus.

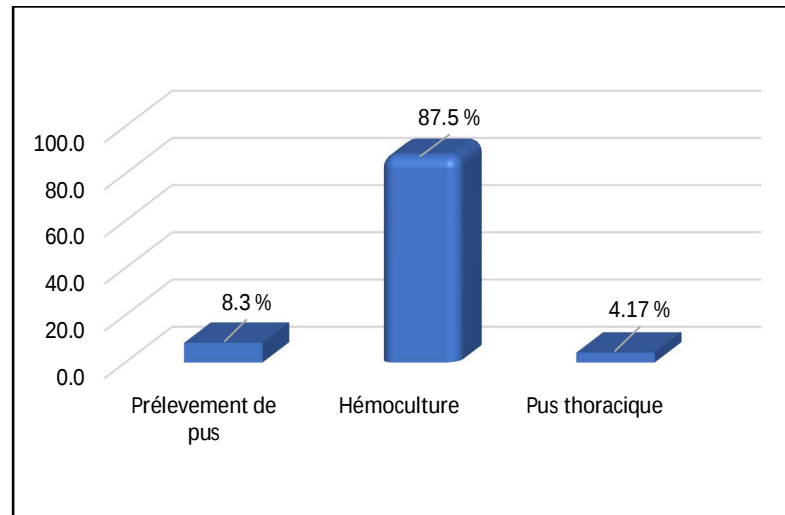


Figure 97: Types des prélèvements bactériologiques

III.3.2.4. Pathogènes identifiés :

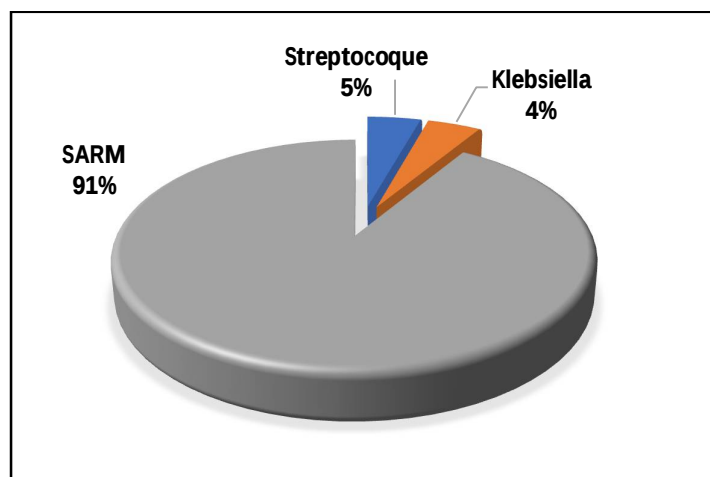


Figure 98: Les germes pathogènes identifiés

III.3.2.5. Les CMI :

Après 24h d'incubation à 37°C, deux lectures ont été faite indépendamment. Leurs interprétations ont été concordantes.

Les CMI ont été identifiées chez 23 patients soit dans 92 % des cas

Les différents types de germes isolés sont schématisés sur le tableau ci-dessous, avec 91.3 % étaient des souches de Staphylocoque aureus SARM, 4.3 % de streptocoque et Klebsiella,

Tableau 65: CMI de la vancomycine (en mg/l) des germes pathogènes isolés.

Germes isolés	CMI (mg/l)	Fréquence
SARM	1,00	13 (56,5 %)
	1,50	3 (13,0 %)
	2,00	5 (21,7 %)
Streptocoque	0.50	1 (4,3 %)
Klebsiella	0,50	1 (4,3 %)

III.3.3. Les données biologiques :

La créatininémie moyenne de notre échantillon traité par la vancomycine était de 92,53 $\pm$ 62,20 μ mol/l.

La moyenne de la clairance de la créatinine était de 95,21 $\pm$ 49,36 ml/min.

Tableau 66: Paramètres biologiques des patients sous vancomycine

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Globules blanc	6843,4	4168,97	7040	1670	14300
Créatininémie (μ mol/l)	92,53	62,20	80	38	303
Clairance de la créatinine (ml/min)	95,21	49,36	85,4	26	165,91

Sur les 25 patients recevant la vancomycine, 14 d'entre eux avaient une fonction rénale normale (56 % des cas), 3 cas (12 %) avaient une fonction rénale légèrement diminuée.

4 cas avaient une clairance de la créatinine entre 45 et 59 ml/min témoignant d'une fonction rénale diminuée, et 4 cas avec une clairance inférieure à 44 ml/min.

Tableau 67: Répartition des patients traités par la vancomycine selon l'état de leur fonction rénale.

		Interprétation de la CL	Fréquence	Pourcentage
Clairance de la créatinine (ml/min)	≥ 90	Fonction rénale normale ou hyper filtration	14	56,0 %
	60 à 89	Fonction rénale légèrement diminuée	3	12,0 %
	45 à 59	Fonction rénale légèrement à modérément diminuée	4	16,0 %
	30 à 44	Fonction rénale modérément à sévèrement diminuée	2	8,0 %
	15 à 29	Fonction rénale sévèrement diminuée	2	8,0 %
	≤ 15	Insuffisance rénale terminale	00	00 %

III.3.4. Les données sur l'antibiothérapie par la Vancomycine :

III.3.4.1. Dose journalière de la vancomycine :

Aucun patient sous vancomycine n'a bénéficié d'une dose de charge initiale.

La moyenne de doses journalières de la vancomycine était de $1164 \pm 737,60$ mg. Les fourchettes de doses administrées variaient de 300 à 3000 mg.

Alors que la moyenne de doses journalières de la vancomycine en mg par Kg de poids était de 19.89 ± 10.63 mg/Kg. Les fourchettes de doses administrées variaient de 6 à 45.45 mg/Kg.

Tableau 68: Moyenne de doses journalière de la vancomycine en mg et en mg/Kg.

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Dose journalière de la vancomycine (mg)	1164	737,60	1000	300	3000
Dose journalière de la vancomycine (mg/Kg)	19.89	10.63	17.86	6.00	45.45

Chez 9 patients soit 36 % des cas, la dose de vancomycine administrée était de 1000 mg/j, chez 4 patients (16 %) étaient 500 mg/j, chez 8 patients était 2000 mg /j. et uniquement chez deux patients la dose administrée était supérieure à 2000 mg/j.

Tableau 69 : Fourchettes de doses de vancomycine administrée en mg.

Dose d'entretien de la vancomycine (mg)	Fréquence
300,00	1 (4,0 %)
500,00	4 (16,0 %)
600,00	1 (4,0%)
1000,00	9 (36,0 %)
2000,00	8 (32,0%)
2500,00	1 (4,0%)
3000,00	1 (4,0%)

III.3.4.1. Durée de l'antibiothérapie par la vancomycine :

La durée de traitement par la vancomycine était de 7 à 25 jours avec une moyenne de $15,58 \pm 5,66$ jours.

Tableau 70: Moyenne de la durée de traitement par la vancomycine

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Durée de traitement par la vancomycine (jours)	15,58	5,66	14,00	7	25

III.3.4.3. Rythme et voie d'administration :

La vancomycine était administrée exclusivement par perfusion IV. Chez 36 % des cas en perfusion IV continue ; à l'aide d'un pousse-seringue électrique durant 24 heures. Chez les 64 % restants, la vancomycine a été administrée par perfusion IV discontinue, soit une fois par jour chez 36% des patients, soit en deux prises par jour chez 28% des patients.

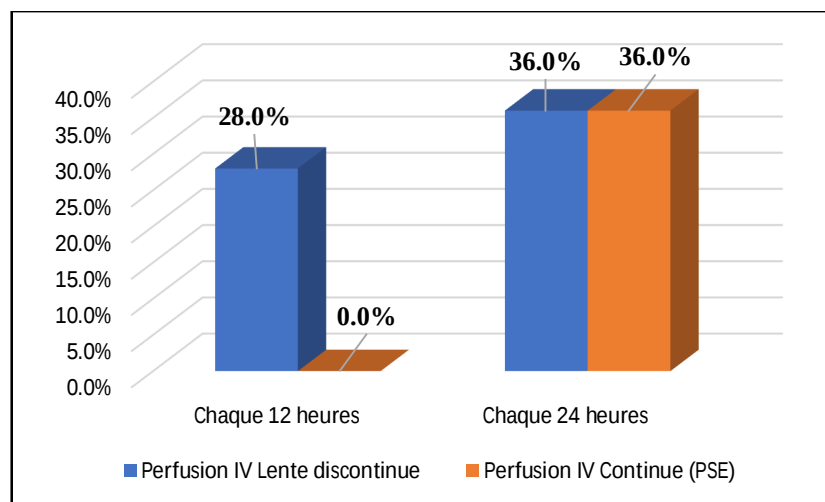


Figure 99: Rythme et voie d'administration de la vancomycine

III.3.4.4. Les antibiotiques associés à la vancomycine :

Dans 92 % des cas, la vancomycine était associée à d'autres antibiotiques, principalement au Métronidazole (41.5 % des cas), à la gentamicine et au Céfotaxime (17.1 %), et à la ciprofloxacine, imipénème, tienam, et céfalexine dans 4.9 % des cas.

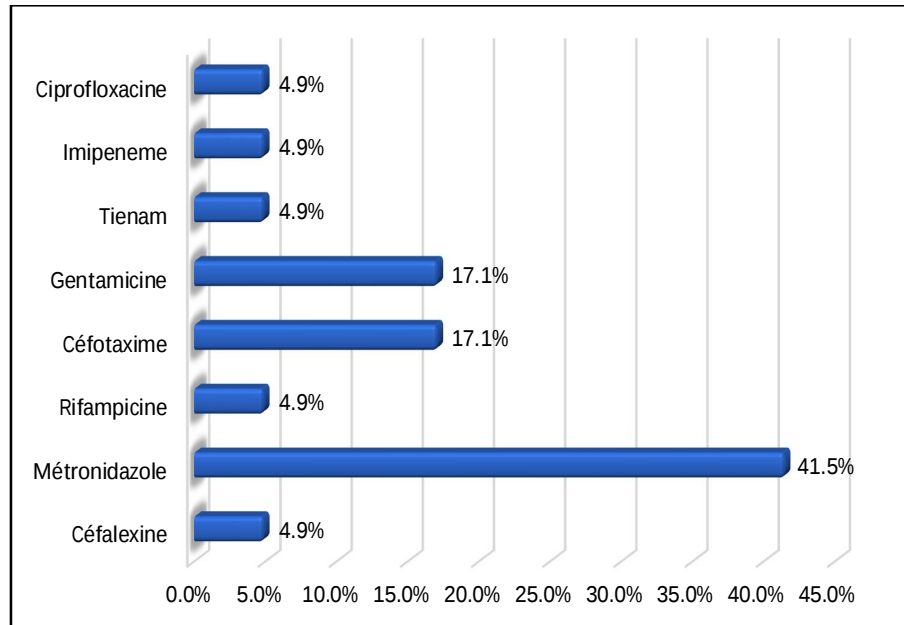


Figure 100: Les antibiotiques associés à la vancomycine

III.3.5. Dosage de la vancomycine :

III.3.5.1. Les concentrations résiduelles C_0 :

La détermination des concentrations résiduelles C_0 de la vancomycine a été effectuée chez les 16 patients traités par perfusion IV lente.

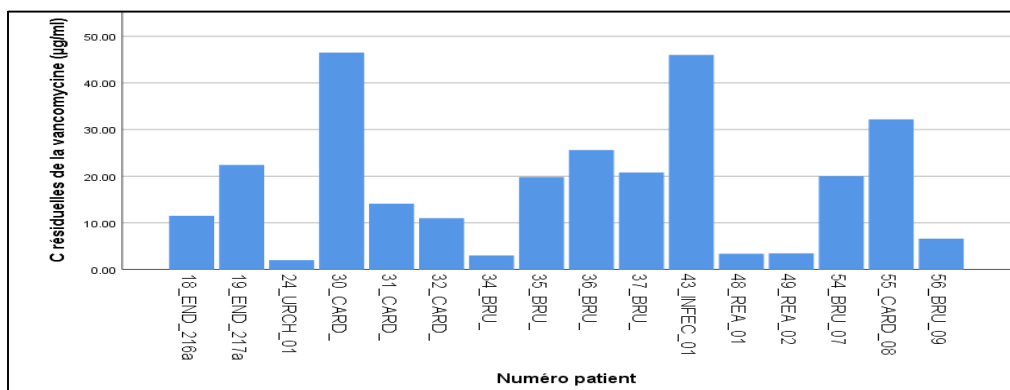


Figure 101: Résultats des C₀ de la vancomycine par patient.

La moyenne des C₀ de la vancomycine était de $17,09 \pm 14,40$ µg/ml.

Tableau 71: La moyenne des concentrations C₀ de la vancomycine.

C ₀ (µg/ml)	Perfusion IV lente chaque 12 H	Perfusion IV lente chaque 24 H	Population totale	p-value
Moyenne	12,56	19,92	17,09	0.273
Ecart type	15,42	12,05	14,40	
Médiane	/	/	12.8	
Minimum	< 2,00	3	< 2,00	
Maximum	46,00	46,50	46,50	

37.50 % des patients présentaient une C₀ inférieur à 10 µg/ml, chez 18.75 % la C₀ était comprise entre 10 et 15 µg/ml.

Uniquement 2 patients avaient une C₀ entre 15 et 20 µg/ml, et 5 patients (31.25 %) avaient une C₀ supérieures à 20 µg/ml.

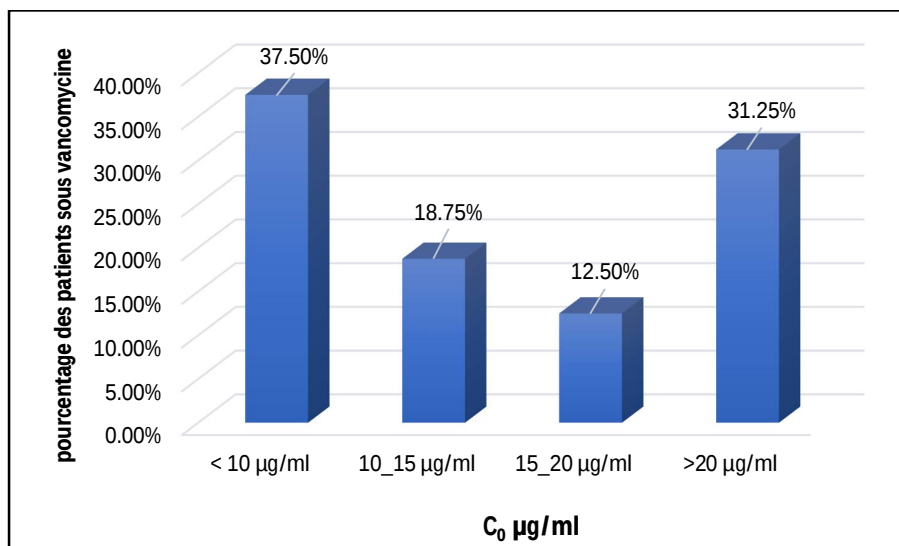


Figure 102: Répartition des patients selon la fourchette thérapeutique des C₀ de la vancomycine.

Tableau 72: Répartition des C₀ de la vancomycine selon le type d'infection

Type d'infections	C ₀ < 10 µg/ml	C ₀ [10 – 15 µg/ml]	C ₀ [15 – 20 µg/ml]	C ₀ > 20 µg/ml	p-value
Sepsis	3 (18,8%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	0.202
Bactériémie	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	
Pyothorax	1 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Endocardite infectieuse	0 (0,0%)	2 (12,5%)	0 (0,0%)	3 (18,8%)	
Sepsis+ Endocardite	1 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	
Autres	1 (6,3%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

III.3.5.3. Les Concentration “Steady State” C_{ss}:

Les concentrations “Steady State” C_{ss} ont été déterminées chez les 9 patients recevant la vancomycine par perfusion IV continue.

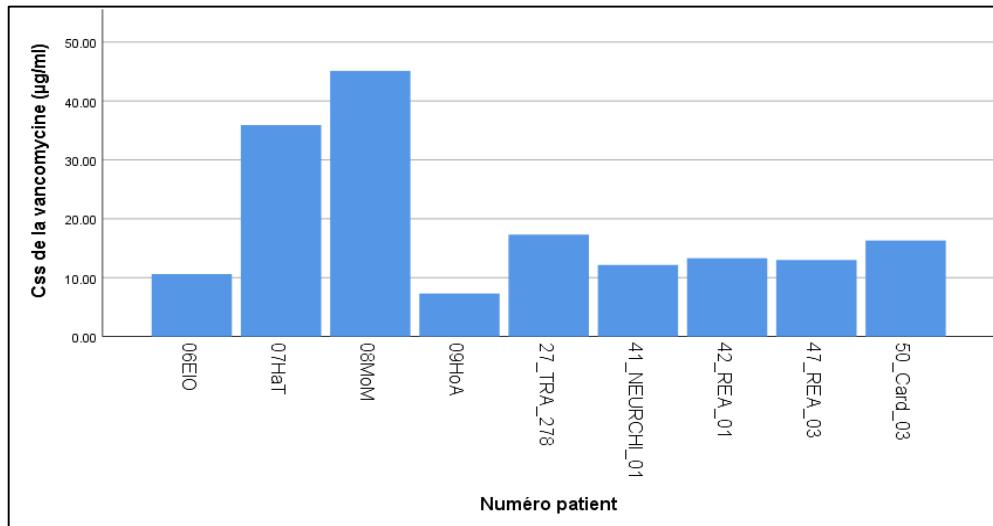


Figure 103: Résultats des Css de la vancomycine par patient

Sur les 9 patients recevant la vancomycine par perfusion IV continue, 7 parmi eux (77.8 %) présentait des Css inférieures à 20 µg/ml, un cas dans la fourchette thérapeutiques et un cas présentait un surdosage avec une Css supérieure à 40 µg/ml.

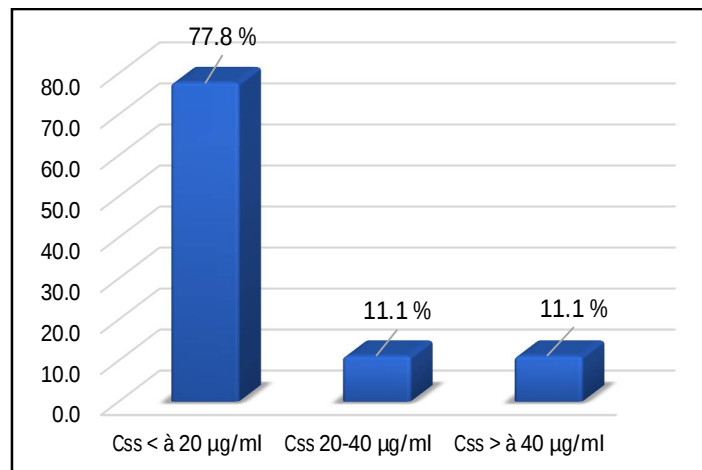


Figure 104: Répartition des Css de la vancomycine selon la fourchette thérapeutique.

Tableau 73: Répartition des C_{ss} de la vancomycine selon le type d'infection

Type d'infection	C _{ss} <20 µg/ml	C _{ss} [20 – 40 µg/ml]	C _{ss} > 40 µg/ml	P-value
Broncho-pulmonaire	1 (11,1 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1.00
Sepsis	2 (22,2%)	1 (11,1 %)	1 (11,1 %)	
Bactériémie	2 (22,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Sepsis+	1 (11,1 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Endocardite				
Méningite	1 (11,1 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

III.2.5.4. Le quotient AUC/CMI :

L'AUC a été approximativement déterminée après une bonne estimation de la clairance de la vancomycine, en prenant en considération la clairance de la créatinine, les doses journalières de la vancomycine et les C₀ ou les C_{ss} de la vancomycine.

Les résultats sont résumés sur le tableau suivant :

Tableau 74 : Tableau récapitulatif des valeurs des AUC et le quotient AUC/CMI

Dose journalière (mg/j)	CMI (mg/l)	AUC (mg*h/L)	AUC/CMI	Fourchette AUC/CMI
1000	SA 1	234	234	< 400
1000		301	301	
2000		364	364	
2500		415	415	400- 600
600		567	567	
500		675	675	> 600
1000		700	700	
500		755	755	
2000		920	920	
1000		1163	1163	
1000	SA	1282	1282	< 400
2000		1317	1317	
2000		2382	2382	
2000		435	290	
1000		501	334	
500	SA	192	96	< 400
600	2,00	742	371	
2000	Streptocoque 0.5	493	986	> 600
2000	Klebsiella 0,50	480	960	> 600

III.2.5.4.1. Moyennes des AUC et des AUC/ CMI calculés :

La moyenne des AUC calculés était de $701 \pm 502,9$ mg*h/L avec des extrêmes allant de 192 mg*h/L à 2382 mg*h/L. Tandis que la moyenne des AUC/ CMI était de $742,91 \pm 530,09$ mg*h/L

Tableau 75: Moyennes des AUC et des AUC/ CMI calculés

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
AUC (mg*h/L)	701	502,9	501	192	2382
AUC/CMI	742,91	530,09	657,33	96	2382

III.2.5.4.2. Fourchette des AUC/ CMI :

L'AUC / CMI était calculé pour 19 patients sur les 25 recevant la vancomycine. Deux patients uniquement ont atteint l'objectif AUC/CMI entre 400 et 600, alors 7 patients n'ont même pas atteint un AUC / CMI de 400.

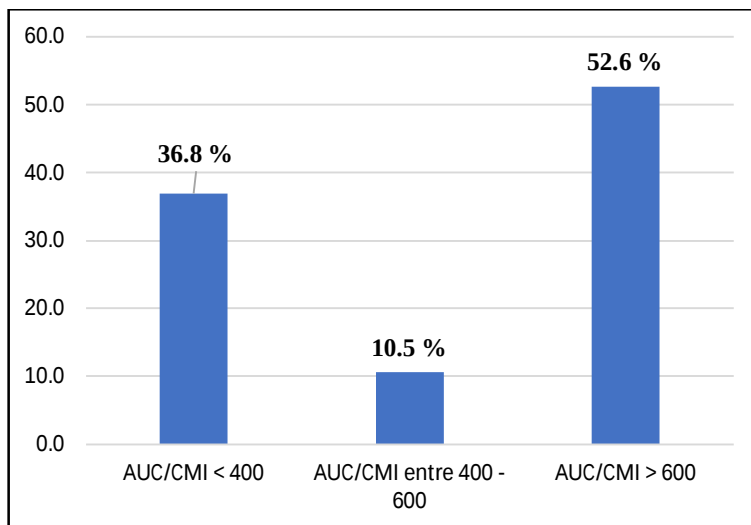


Figure 105: Répartition selon les fourchettes de l'AUC/CMI

III.3.6. Statistiques analytiques : études de corrélations :

III.3.6.1. Corrélation entre les doses journalières de la vancomycine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

III.3.6.1.1. Corrélation entre les doses journalières de la vancomycine et le poids des patients :

L'analyse de la corrélation bivariée entre les doses journalières de la vancomycine et le poids des patients, a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0,256 et un p-value de 0,217.

Tableau 76: Test de corrélation bivariée entre les doses journalières de la vancomycine et le poids des patients

		Poids des patients
Dose journalière Vancomycine (mg)	Corrélation de Pearson	0,256
	p-value	0,217
	N	25

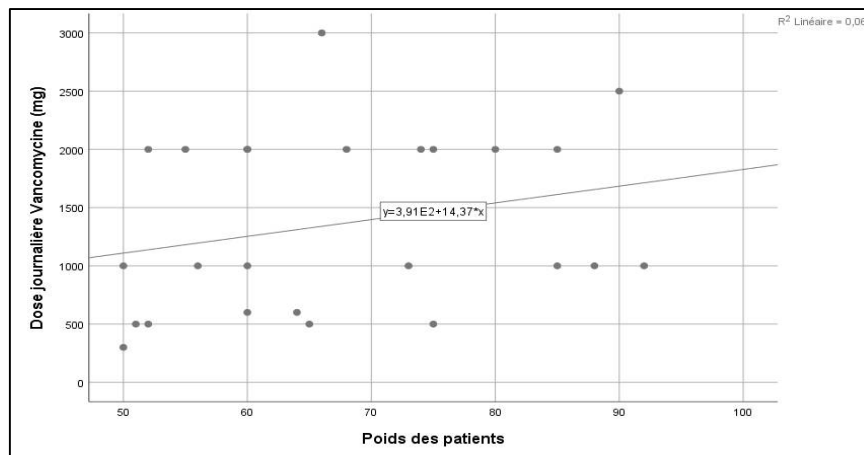


Figure 106: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les doses journalières de la vancomycine et le poids des patients

III.3.6.1.2. Corrélation entre les doses journalières de la vancomycine et la clairance de la créatinine :

L'étude de la corrélation bivariée entre les doses journalières de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients, a révélé un coefficient de corrélation de Pearson de 0,430 et un degré de signification (p-value) égale à 0,050.

Tableau 77: Test de corrélation bivariée entre les doses journalières de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients

		Clairance de la créatinine en ml/min
Dose journalière Vancomycine (mg)	Corrélation de Pearson	0,430
	p-value	0,050
	N	21

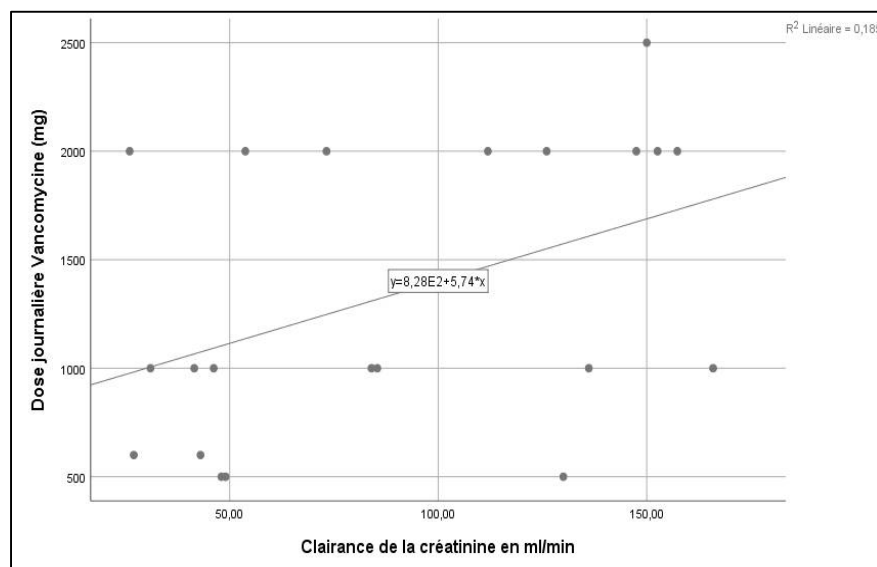


Figure 107: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les doses journalières de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients

III.3.6.2. Corrélation entre les concentrations résiduelles C_0 de la vancomycine et les paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

III.3.6.2.1. Corrélation entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients :

L'étude de la relation entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients a donné les résultats mentionnés sur le tableau suivant.

Tableau 78: Relation entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients

Tranches d'âge (ans)	Fourchette thérapeutique des C_0 de la vancomycine			
	$C_0 \leq$ à 10 $\mu\text{g/ml}$	C_0 entre 10 et 15 $\mu\text{g/ml}$	C_0 entre 15 et 20 $\mu\text{g/ml}$	$C_0 >$ à 20 $\mu\text{g/ml}$
15-30	3 (18,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (12,5%)
30-45	1 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)
45-60	2 (12,5%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)
60-75	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Sup à 75 ans	0 (0,0%)	1 (6,3%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)

L'application du test exact de Fisher a révélé une p-value de **0,448**.

Tableau 79 : Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. Exacte (bilatérale)
Khi-carré de Pearson	13,360 ^a	12	,343	,402
Rapport de vraisemblance	15,625	12	,209	,444
Test exact de Fisher	12,337			0,448
Association linéaire par linéaire	1,262 ^b	1	,261	,277
N d'observations valides	16			

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0,245 avec une p-value égale à 0,361.

Tableau 80: Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients

		Age des patients
C_0 de la vancomycine ($\mu\text{g/ml}$)	Corrélation de Pearson	0,245
	Sig. (Bilatérale)	0,361
	N	16

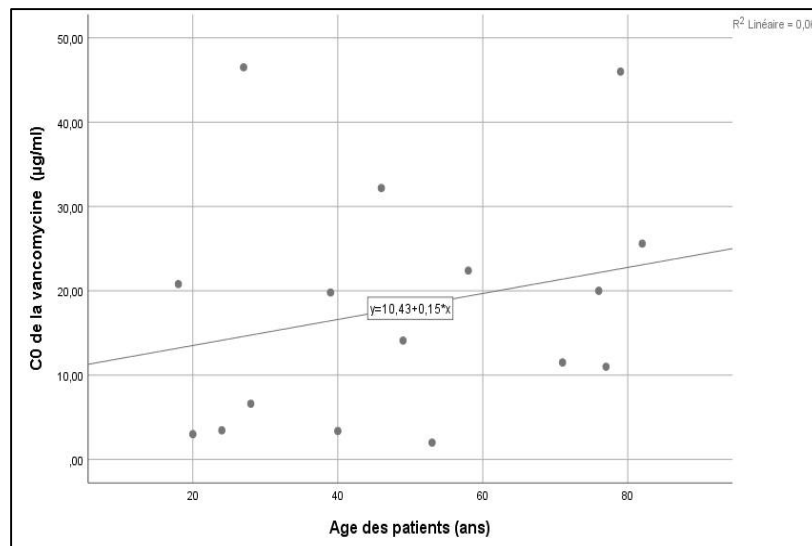


Figure 108: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la vancomycine et l'âge des patients

III.3.6.2.2. Corrélation entre les C_0 de la vancomycine et le poids des patients :

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_0 de la vancomycine et le poids des patients, a révélé un coefficient de corrélation de Pearson de -0,311 avec un p-value égale à 0,240.

Tableau 81: Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la vancomycine et le poids des patients

C_0 de la vancomycine ($\mu\text{g/ml}$)	Poids des patients	
	Corrélation de Pearson	-0,311
	Sig. (Bilatérale)	0,240
N		16

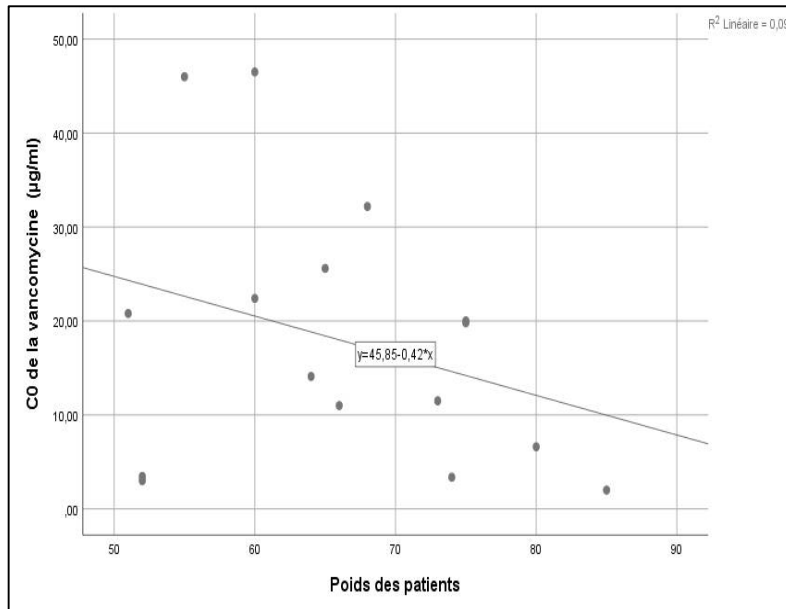


Tableau 82: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la vancomycine et le poids des patients

III.3.6.2.3. Corrélation entre les C_0 et les doses journalières initiales de la vancomycine :

L'étude de la relation entre les C_0 et les doses journalières initiales de la vancomycine a révélé les résultats mentionnés sur le tableau suivant.

Tableau 83: Relation entre les C_0 et les doses journalière de la vancomycine

Doses journalières de la vancomycine en mg	Fourchette thérapeutique de C_0 de la gentamicine			
	$C_0 < 10$ $\mu\text{g/ml}$	C entre 10 et 15 $\mu\text{g/ml}$	C_0 entre 15 et 20 $\mu\text{g/ml}$	$C_0 > 20$ $\mu\text{g/ml}$
500	1 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)
600	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)
1000	1 (6,3%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
2000	4 (25,0%)	0 (0,0%)	1 (6,3%)	2 (12,5%)
3000	0 (0,0%)	1 (6,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Tableau 84: Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la vancomycine et les doses journalières de la vancomycine.

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. exacte (bilatérale)
Khi-carré de Pearson	12,533 ^a	12	,404	,474
Rapport de vraisemblance	14,520	12	,269	,451
Test exact de Fisher	12,287			0,436
Association linéaire par linéaire	,999 ^b	1	,317	,334

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_0 et les doses journalières initiales de la vancomycine a donné un coefficient de corrélation de Pearson de -0,093 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,732.

Tableau 85: Test de corrélation bivariée entre les C_0 et les doses journalières initiales de la vancomycine.

C_0 de la vancomycine ($\mu\text{g/ml}$)	Posologie initiale de la Vancomycine en mg	
	Corrélation de Pearson	-0,093
	p-value	0,732
	N	16

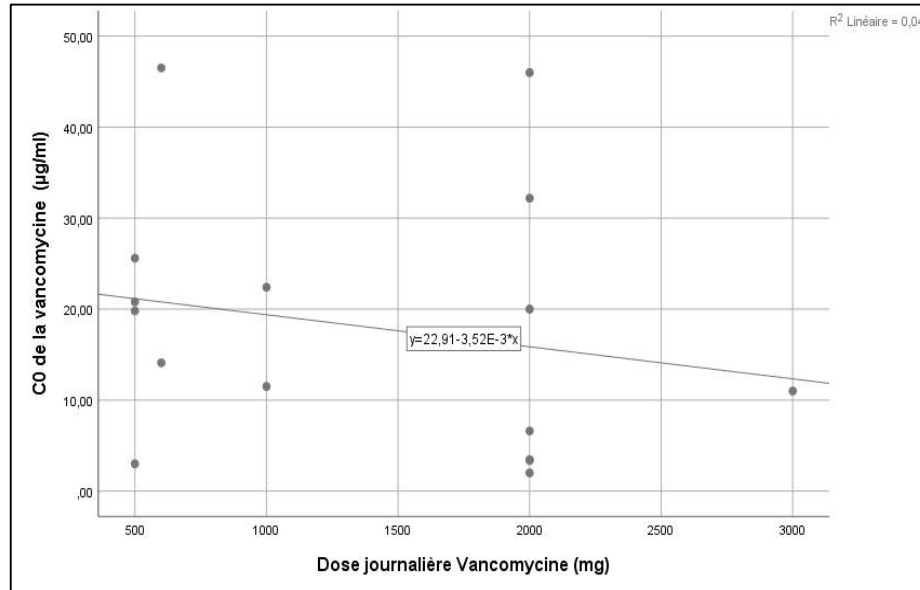


Figure 109: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 et les doses journalières initiales de la vancomycine.

III.3.6.2.4. Corrélation entre les C_0 de la vancomycine et la clairance de la créatinine :

L'étude de la relation entre les C_0 de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients, a donné les résultats mentionnés sur le tableau suivant :

Tableau 86: Relation entre les C_0 de la vancomycine et le stade de l'insuffisance rénale

	Fourchette thérapeutique de C_0 de la vancomycine			
	$C_0 < 10 \mu\text{g/ml}$	C_0 entre 10 et $15 \mu\text{g/ml}$	C_0 entre 15 et $20 \mu\text{g/ml}$	$C_0 > 20 \mu\text{g/ml}$
$\geq 90 \text{ ml/min}$	5 (33,3%)	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)
60 à 89 ml/min	0 (0,0%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)
45 à 59 ml/min	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (20,0%)
30 à 44 ml/min	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
15 à 29 ml/min	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (13,3%)

Tableau 87: Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_0 de la vancomycine et le stade de l'insuffisance rénale.

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. Exacte (bilatérale)
Khi-carré de Pearson	24,167 ^a	12	,019	,014
Rapport de vraisemblance	27,149	12	,007	,001
Test exact de Fisher	19,275			0,001
Association linéaire par linéaire	5,098 ^b	1	,024	0,022

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_0 de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients, a donné un coefficient de corrélation de Pearson de - 0,830 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,0001.

Tableau 88 : Test de corrélation bivariée entre les C_0 de la vancomycine et la clairance de la créatinine

		Clairance de la créatinine en ml/min
C_0 de la vancomycine ($\mu\text{g/ml}$)	Corrélation de Pearson	-0,830**
	p-value	0,0001
	N	14

**. La corrélation est significative au niveau 0.01

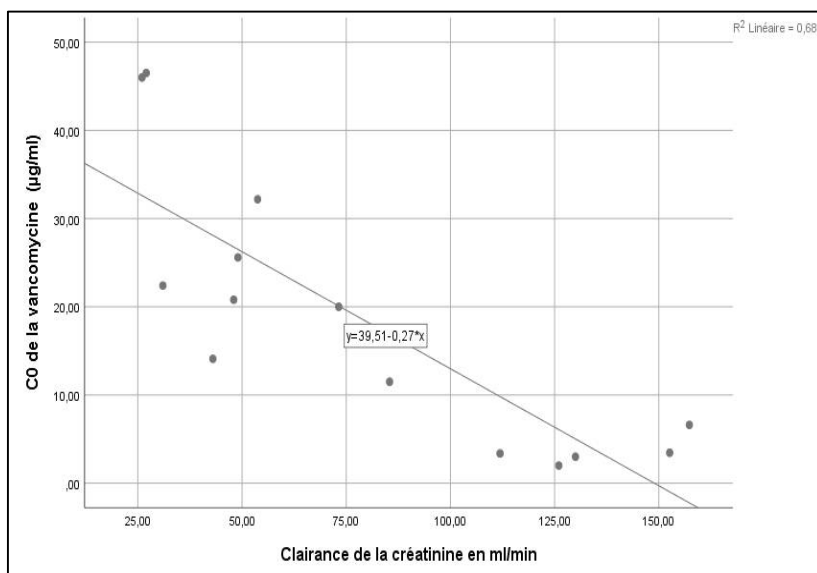


Figure 110: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_0 de la vancomycine et la clairance de la créatinine

III.3.6.3. Corrélation entre les concentrations C_{ss} de la vancomycine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

III.3.6.3.1. Corrélation entre les C_{ss} de la vancomycine et l'âge des patients :

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_{ss} de la vancomycine et l'âge des patients a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0,528 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,144.

Tableau 89: Test de corrélation bivariée entre les C_{ss} de la vancomycine et l'âge des patients

		Age des patients
C _{ss} de la vancomycine (µg/ml)	Corrélation de Pearson	0,528
	p-value	0,144
	N	9

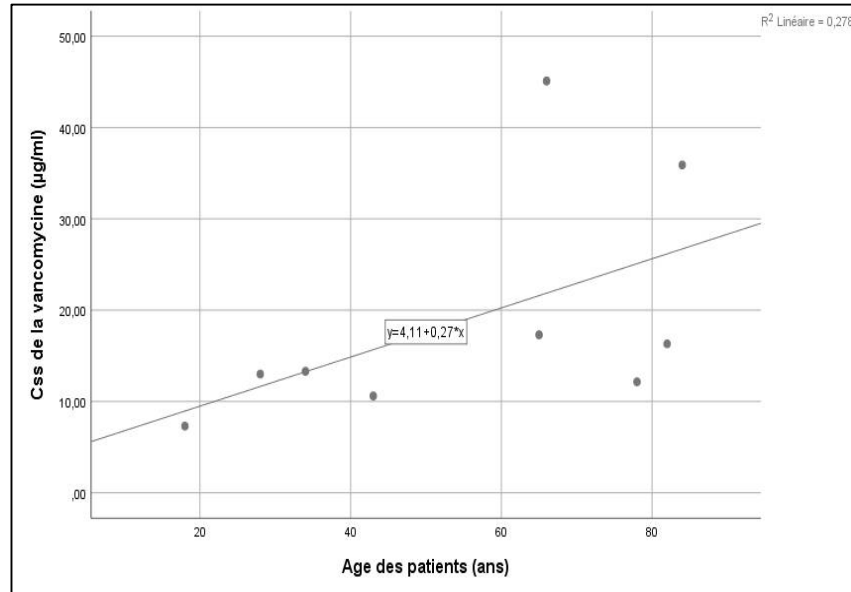


Figure 111: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{ss} de la vancomycine et l'âge des patients.

III.3.6.3.2. Corrélation entre les C_{ss} de la vancomycine et le poids des patients :

L'analyse de la corrélation bivariée entre les C_{ss} de la vancomycine et le poids des patients, a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0,094 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,810.

Tableau 90: Test de corrélation bivariée entre les C_{ss} de la vancomycine et le poids des patients.

Css de la vancomycine (µg/ml)	Poids des patients	
	Corrélation de Pearson	0,094
	p-value	0,810
N		9

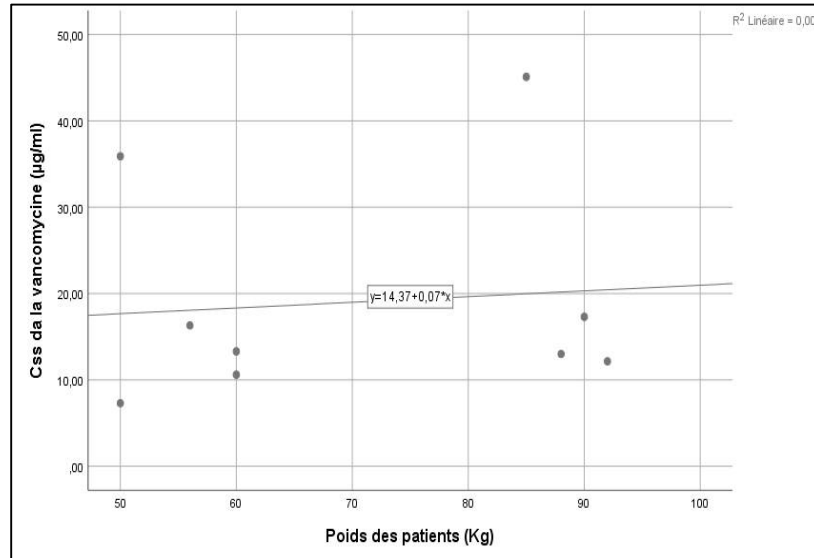


Figure 112: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{ss} de la vancomycine et le poids des patients.

III.3.6.3.3. Corrélation entre les C_{ss} et les doses journalières de la vancomycine :

L'étude de la variation des C_{ss} en fonction de la dose journalière de la vancomycine, est représentée sur le tableau ci-dessous :

Tableau 91: Variation des C_{ss} en fonction de la dose journalière de la vancomycine

	Doses journalières de la gentamicine (mg)			
	300	1000	2000	2500
C _{ss} < à 20 µg/ml	0 (0,0%)	4 (44,4%)	2 (22.2 %)	1 (11,1%)
C _{ss} [20-40 mg/l]	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
C _{ss} >à 40 mg/l	0 (0,0%)	1 (11,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_{ss} et les doses journalières de la vancomycine a donné un coefficient de corrélation de Pearson de -0,401 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,284.

Tableau 92: Test de corrélation bivariée entre les C_{ss} et les doses journalières de la vancomycine.

C _{ss} de la vancomycine (µg/ml)	Dose journalière Vancomycine	
	Corrélation de Pearson	-0,401
	p-value	0,284
N		9

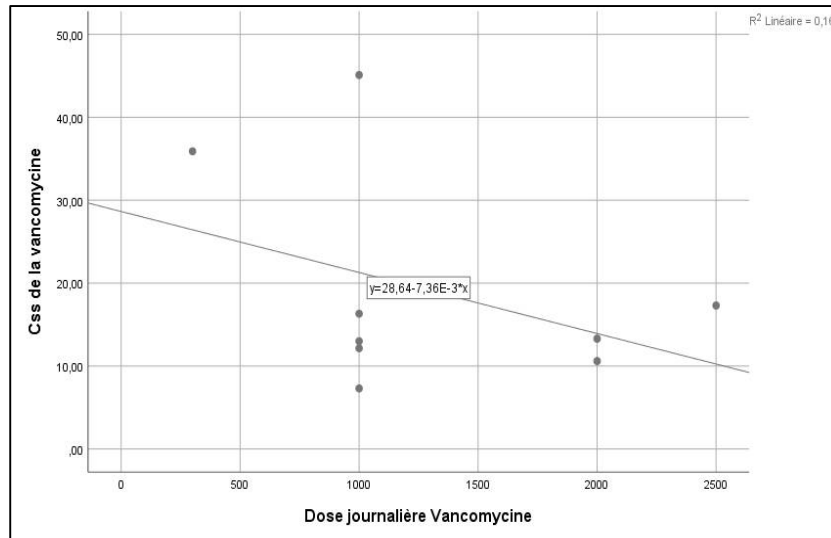


Figure 113: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{ss} et les doses journalières de la vancomycine.

III.3.6.3.4. Corrélation entre les C_{ss} de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients :

L'étude de la relation entre les C_{ss} de la vancomycine et le stade de l'insuffisance rénale des patients, a révélé les résultats mentionnés sur le tableau suivant :

Tableau 93: Relation entre les C_{ss} de la vancomycine et le stade de l'insuffisance rénale

Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la modélisation thérapeutique.

Dr. GHARBI MOUFIDA

	Fourchette thérapeutique de C _{ss} de la vancomycine		
	C _{ss} < à 20 µg/ml	C _{ss} entre 20 et 40 µg/ml	C _{ss} > 40 µg/ml
≥ à 90 ml/min	4 (44.4 %)	1 (11.1 %)	1 (11.1 %)
60 à 89 ml/min	1 (11.1 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
45 à 59 ml/min	1 (11.1 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
30 à 44 ml/min	1 (11.1 %)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Tableau 94: Test de Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher entre les C_{ss} de la vancomycine et le stade de l'insuffisance rénale

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Sig. Exacte (bilatérale)
Khi-carré de Pearson	1,286 ^a	6	,972	1,000
Rapport de vraisemblance	1,897	6	,929	1,000
Test exact de Fisher	5,472			1,000
Association linéaire par linéaire	,800 ^b	1	,371	,667
N d'observations valides	9			

L'étude de la corrélation bivariée entre les C_{ss} de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients, a révélé un coefficient de corrélation de Pearson de 0,221 avec un degré de signification (p-value) égale à 0,241.

Tableau 95: Test de corrélation bivariée entre les C_{ss} de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients.

		Clairance de la créatinine en ml/min
C _{ss} de la vancomycine (µg/ml)	Corrélation de Pearson	0,126
	Sig. (Bilatérale)	0,787
	N	7

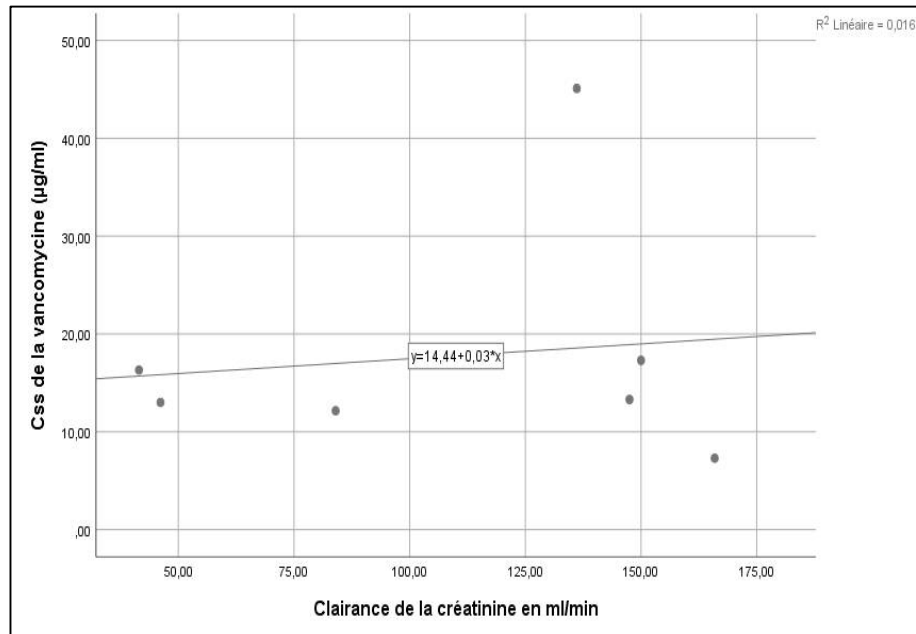


Figure 114: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les C_{ss} de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients.

III.3.6.4. Corrélation entre le quotient AUC₂₄/CMI de la vancomycine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

III.3.6.4.1. Corrélation entre le quotient AUC/CMI de la vancomycine et le poids des patients :

L'analyse de la corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI de la vancomycine et le poids des patients, a révélé un coefficient de corrélation de Pearson de 0.022 avec un degré de signification (p-value) égale à 0.928.

Tableau 96: Test de corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI de la vancomycine et le poids des patients.

		Poids des patients
AUC /CMI	Corrélation de Pearson	0.022
	Sig. (Bilatérale)	0.928
	N	19

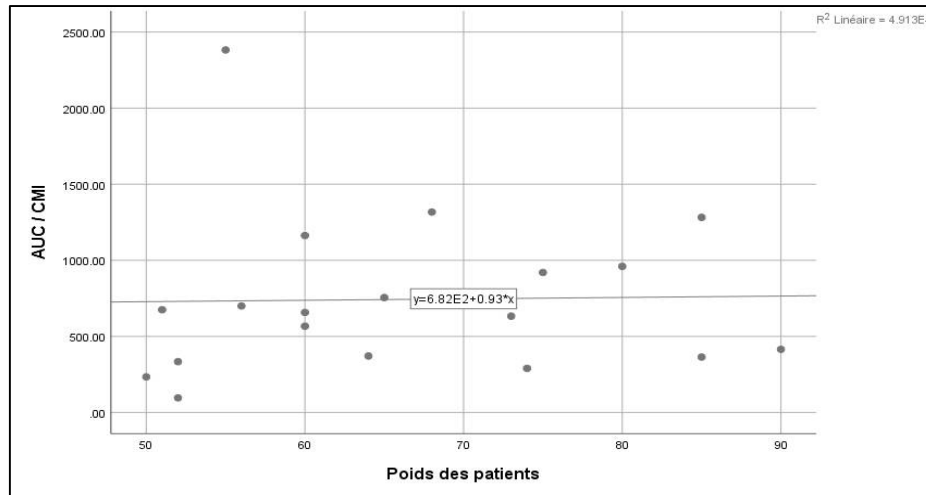


Figure 115: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre le quotient AUC/ CMI de la vancomycine et le poids des patients.

III.3.6.4.2. Corrélation entre le quotient AUC/CMI de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients :

L'étude de la corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients, a donné un coefficient de corrélation de [Spearman](#) de -0.445 avec un degré de signification (p-value) égale à 0.056.

Tableau 97: Test de corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients.

Clairance de la créatinine en ml/min	AUC ₂₄ / CMI	
	Corrélation de Spearman	-0 .445
	Sig. (Bilatérale)	0.056
	N	19

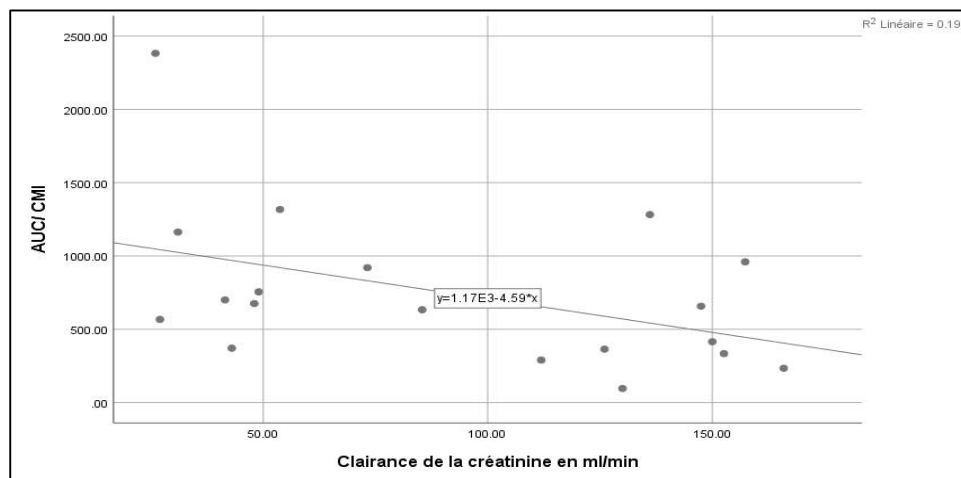


Figure 116: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre le quotient AUC/ CMI de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients.

III.3.6.5. Corrélation entre le quotient AUC/CMI et les concentrations plasmatiques de la vancomycine :

III.3.6.5.1. Corrélation entre le quotient AUC/CMI et les doses journalières de la vancomycine :

La cible AUC/CMI entre 400 et 600 a été atteinte après l'administration d'une dose quotidienne moyenne de $18,46 \pm 7,58$ mg/kg. En revanche, une cible PK/PD sous-optimale ($AUC/CMI < 400$) et une cible supra-thérapeutique ($AUC/CMI > 600$) ont été obtenues après l'administration de doses journalières moyennes de $22,23 \pm 7,86$ mg/kg et $20,75 \pm 9,88$ mg/kg respectivement.

La comparaison de ces moyennes par le test de student a donné une p-value de 0.002 entre la catégorie de AUC/CMI < 400 et la cible AUC/CMI entre 400 et 600

Tableau 98: Les moyennes des doses journalières par intervalle du quotient AUC/ CMI

	Intervalle AUC/CMI	N	Moyenne ± Ecart type (mg)	Moyenne ± Ecart type (mg/Kg)	p-value
Doses journalières de la vancomycine (mg)	AUC/CMI inf 400	6	800 ± 316.22	18.46 ± 7.58	0.002
	AUC/CMI entre 400 - 600	2	1750 ± 1060.66	22.23 ± 7.86	
	AUC/CMI sup 600	11	1181.81 ± 680.91	20.75 ± 9.88	0.329

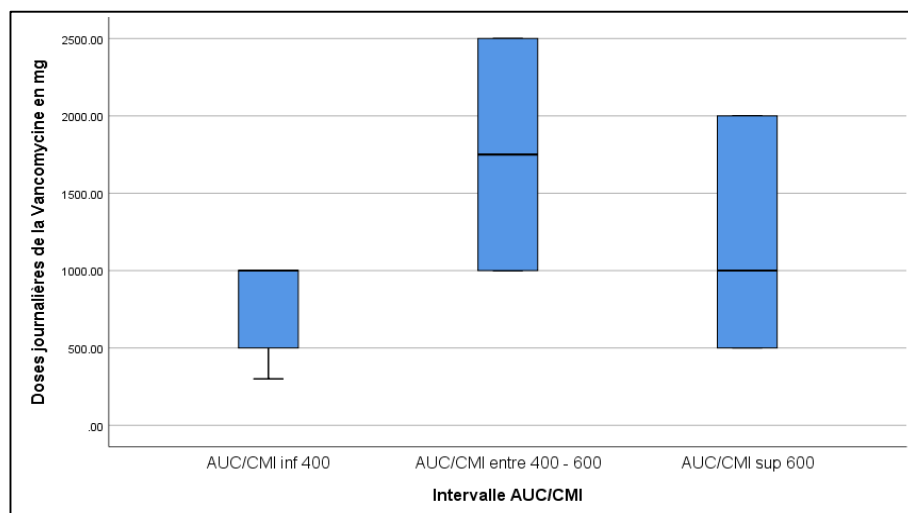


Figure 117: Répartition des moyenne des doses journalières de la vancomycine selon les intervalles du quotient AUC/CMI

L'étude de la corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI et les doses journalières de la vancomycine a donné un coefficient de corrélation de Pearson de 0.136 avec un degré de signification (p-value) égale à 0.331.

Tableau 99: Test de corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI et les doses journalières de la vancomycine

	AUC / CMI	
Doses journalières (mg)	Corrélation de Pearson	0.136
	Sig. (Bilatérale)	0.331
	N	19

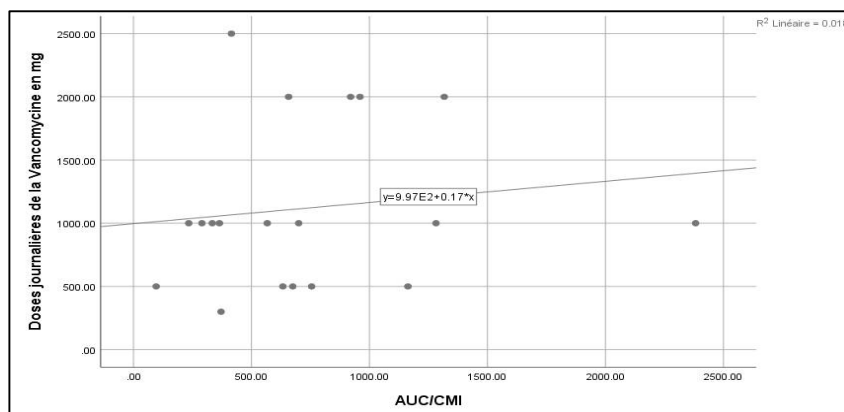


Figure 118: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre le quotient AUC/CMI et les doses journalières de la vancomycine.

III.3.6.5.2. Corrélation entre le quotient AUC/CMI et les C_0 de la vancomycine :

L'étude de la corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI et les C_0 de la vancomycine a donné un coefficient de corrélation de **Spearman** de 0.710 avec un degré de signification (p-value) égale à 0.004.

Tableau 100: Test de corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI et les C_0 de la vancomycine.

C_0 (µg/ml)	AUC / CMI	
	Corrélation de Spearman	0.710**
	Sig. (Bilatérale)	0.004
N	14	

** . La corrélation est significative au niveau 0.01.

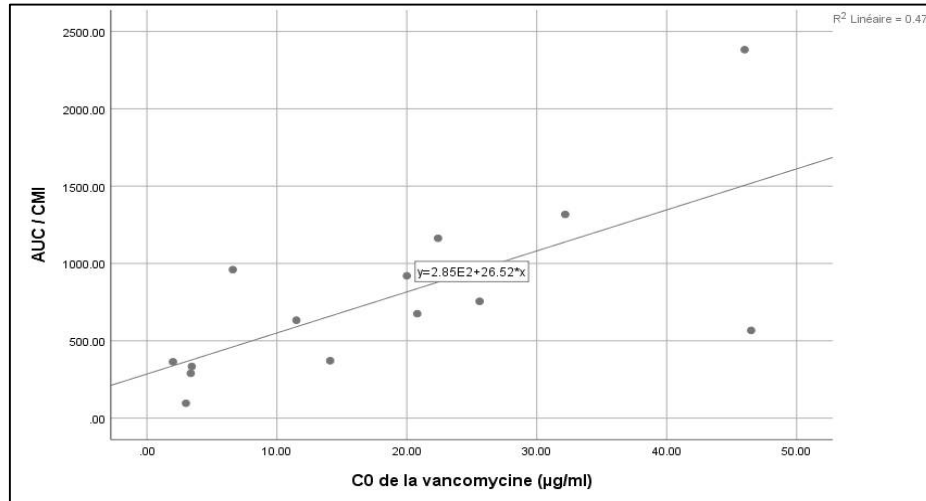


Figure 119: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre le quotient AUC/ CMI et les C_0 de la vancomycine.

III.3.6.5.3. Corrélation entre le quotient AUC/CMI et les C_{ss} de la vancomycine :

L'étude de la corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI et les C_{ss} de la vancomycine a donné un coefficient de corrélation de [Spearman](#) de 0.928 avec un degré de signification (p-value) égale à 0.023.

Tableau 101: Test de corrélation bivariée entre le quotient AUC/ CMI et les C_{ss} de la vancomycine.

		AUC / CMI
C _{ss} (µg/ml)	Corrélation de Spearman	0.928
	Sig. (Bilatérale)	0.023
	N	5

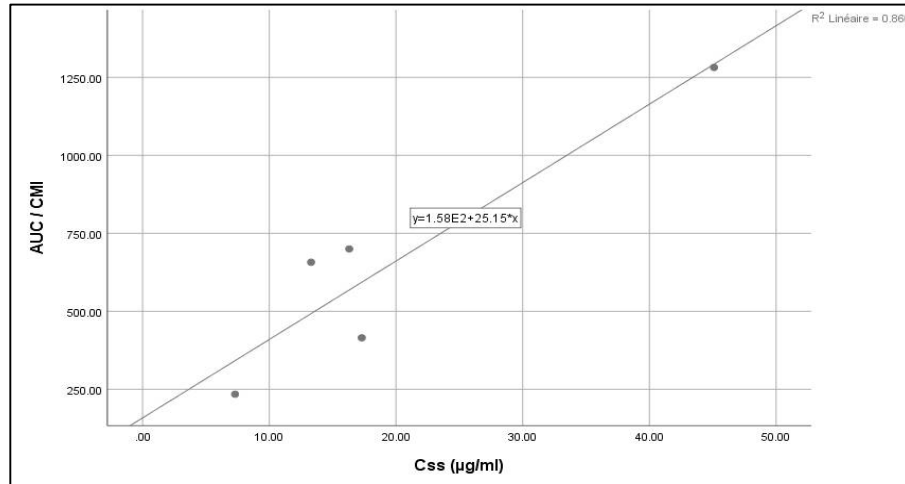


Figure 120: Courbe de régression linéaire montrant la relation entre le quotient AUC/CMI et les Css de la vancomycine.

III.3.7. Interventions pharmaceutiques :

III.3.7. 1. Problèmes pharmaceutiques :

Suite aux résultats de dosage de la vancomycine, et en analysant les particularités physiopathologiques de chaque patient, leurs paramètres biologiques et bactériologiques, des informations utiles ont été recueillies pour identifier les problèmes nécessitant des interventions pharmaceutiques et les mesures à prendre par les cliniciens.

45 % des patients nécessitaient un monitoring thérapeutique à suivre vu leur situations cliniques critiques.

Chez 19 % des cas, les posologies de la vancomycine étaient infra thérapeutiques. Alors dans 23 % des cas étaient supra thérapeutiques.

Dans 10 % des cas, la méthode d'administration n'était pas adéquate. Cependant le choix de était approprié dans tous les cas.

Un cas uniquement sous vancomycine présentait un effet secondaire, il s'agissait d'une thrombocytopénie sévère.

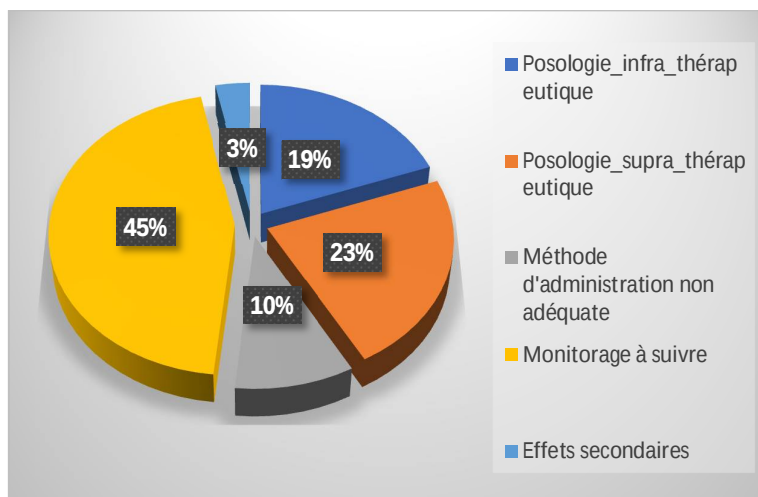


Figure 121 : Les problèmes pharmaceutiques détectés chez les patients sous vancomycine.

III.2.8.2. Interventions pharmaceutiques proposées :

Suites aux problèmes cités ci-dessus, des solutions ont été proposés aux cliniciens dans 16 cas sur les 25 cas traités par la vancomycine, pour améliorer la prise en charge individualisée des patients.

Des recommandations de suivi thérapeutique et d'adaptation posologique ont été proposées respectivement dans 45 % des cas pour chacun.

L'optimisation des modalités d'administration étaient proposés dans 8 % des cas, avec passage d'un rythme d'administration chaque 12 heures dans deux cas sur 3.

On a également proposé d'arrêter la thérapeutique par la vancomycine dans le cas qui a développé thrombocytopénie sévère, mais malheureusement la patiente a décédé juste après à cause de la surface brûlée très étendue, et à cause d'un développement d'une endocardite infectieuse.

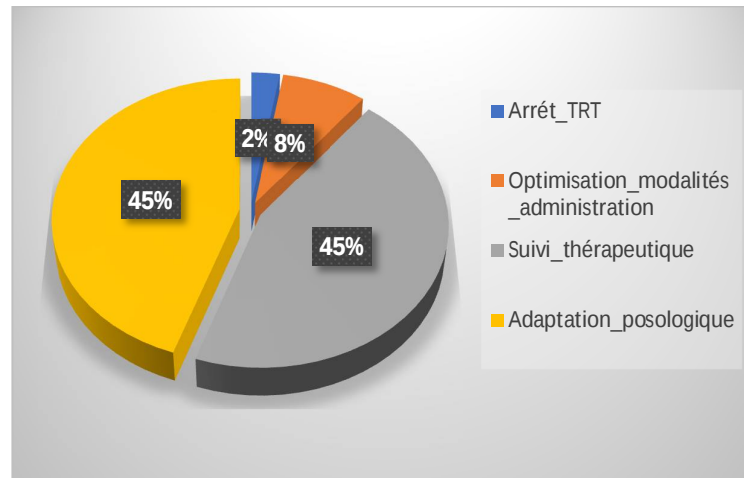


Figure 122: Interventions pharmaceutiques proposés aux cliniciens.

III.2.8.3. Devenirs des interventions pharmaceutiques :

Des comptes rendus ont été adressés aux cliniciens traitants et aux médecins chef, comportant les résultats de dosage de la vancomycine, des propositions de nouvelles doses si c'était nécessaire, ainsi que d'autres recommandations qui ont été proposées selon les cas.

Dans 81 % des cas, les médecins ont pris en considération nos recommandations.

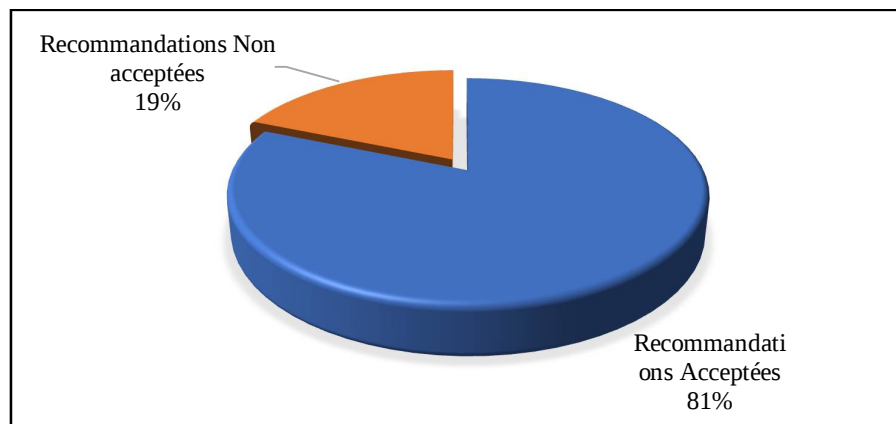


Figure 123: Devenir des interventions pharmaceutiques.

III.2.8.4. Impact de l'application des interventions pharmaceutiques :

Suite à notre intervention pharmaceutique, des modifications ont été faites dans le système de prescription.

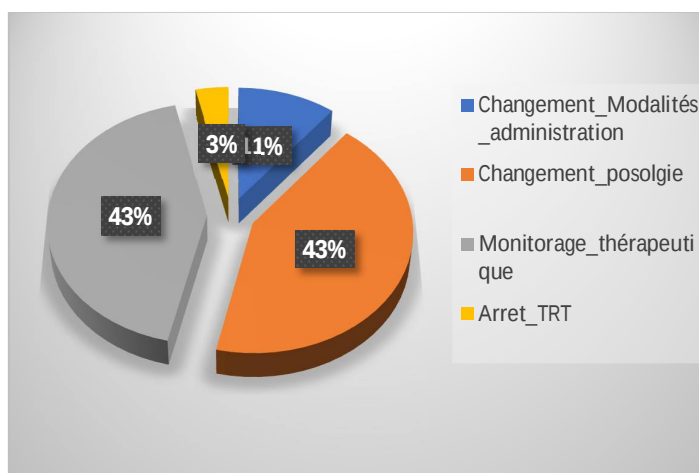


Figure 124: Modifications faites dans le système de prescription de la vancomycine après intervention pharmaceutique.

III.2.8.4.1. Optimisation des modalités d'administration de la vancomycine :

Après notre intervention pharmaceutique, et la demande d'optimisation des modalités d'administration de la vancomycine, dans 3 cas qui présentaient un surdosage. Les médecins traitants ont accepté de changer le rythme d'administration de la vancomycine chez ces 3 cas, en passant de deux fois par jour (chaque 12 h) à une fois par jour (chaque jour), surtout que les 3 cas présentaient une fonction rénale diminuée.

III.2.8.4.2. Adaptation posologique :

Des adaptations posologiques ont été faites par les cliniciens pour 12 patients, en prenant en considérations nos recommandations.

Tableau 102: Moyenne de posologies de la vancomycine avant et après adaptation

	Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Posologie initiale de la vancomycine (mg) (N= 12)	1250	583,87	1000	500	2000
Posologie modifiée de la vancomycine (mg) (N= 12)	1062,50	729,84	1000	375	3000

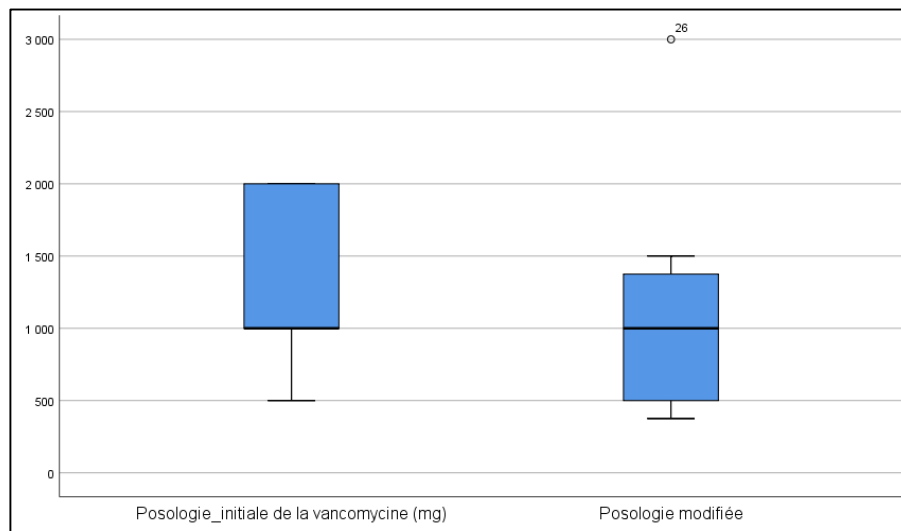


Figure 125: Schéma illustrant la différence de médianes des posologies avant et après adaptation

III.2.8.4.3. Monitoring thérapeutique :

Lorsqu'un changement de la dose administrée ou de l'intervalle d'administration a été effectué dans les 24 heures suivant un résultat de dosage sanguin hors de la marge thérapeutique ou aux limites du quotient AUC/CMI, des nouveaux prélèvements sanguins ont été réalisés après 48h. Le but est de s'assurer que les C_0 de la vancomycine ont atteint la fourchette thérapeutique et que le but PK/PD a été obtenu pour assurer une meilleure efficacité.

Tableau 103: Moyenne des C_0 et C_{ss} avant et après adaptation posologique de la vancomycine

		Moyenne	Ecart type	Médiane	Minimum	Maximum
Avant adaptation	C_0 ($\mu\text{g/ml}$) (N=9)	23,28	16,35	22,40	2,00	46,50
	C_{ss} ($\mu\text{g/ml}$) (N=3)	21,80	20,38	13,00	7,30	45,10
Après adaptation	C_0 ($\mu\text{g/ml}$) (N=9)	16,56	3,45	14,90	13,40	23,90
	C_{ss} ($\mu\text{g/ml}$) (N=3)	18,77	1,08	18,30	18,00	20,00

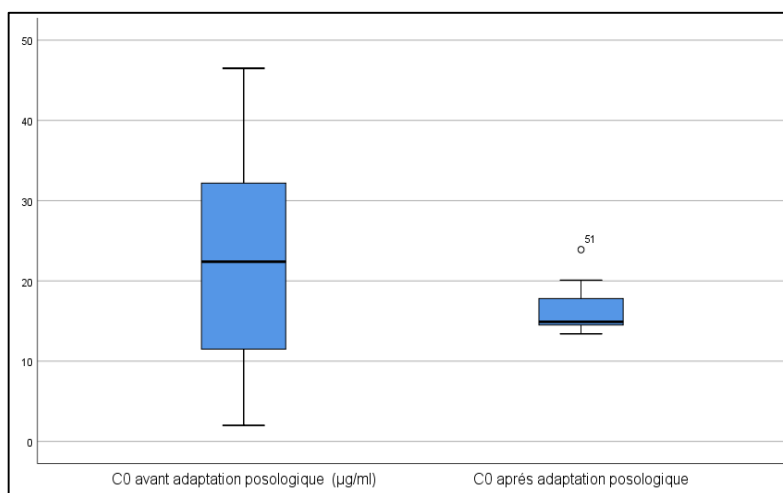


Figure 126: Schéma illustrant la différence de médianes des C_0 de la vancomycine avant et après adaptation posologique

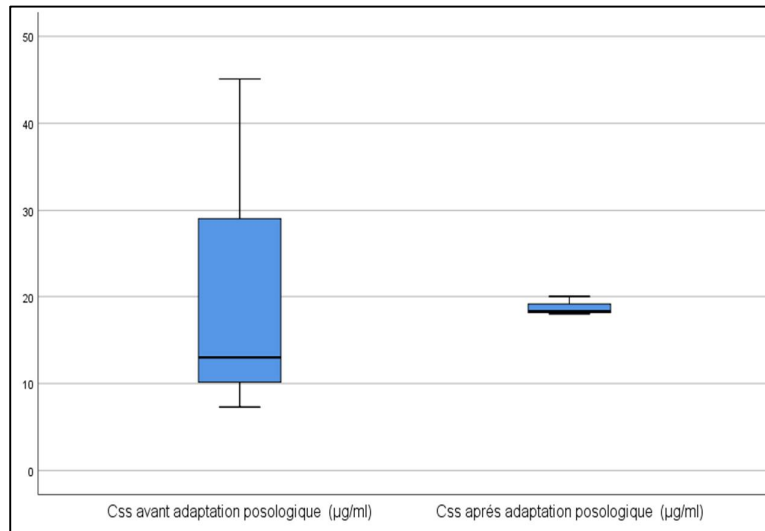


Figure 127: Schéma illustrant la différence de médianes des C_{ss} de la vancomycine avant et après adaptation posologique

Tableau 104: Tableau récapitulatif des résultats de C_0 , C_{ss} de la vancomycine et le quotient AUC/CMI avant et après adaptation posologique

C_0 (µg/ml)		AUC/CMI		Conséquence thérapeutique
Avant adaptation	Après adaptation	Avant adaptation	Après adaptation	
11,50	13,40	260	476,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
22,40	14,60	1163,00	500,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
2,00	17,80	364,00	557,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
46,50	14,90	567,00	472,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
25,60	20,10	755,00	567,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
46,00	14,50	2382,00	446,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
3,37	23,90	290,00	491,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
20,00	15,60	920,00	495,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
32,19	14,20	1317,00	438,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
C_{ss} (µg/ml)		AUC/CMI		Conséquence thérapeutique
Avant adaptation	Après adaptation	Avant adaptation	Après adaptation	
7,30	20,00	234,00	445,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
45,10	18,00	1282,00	590,00	Atteinte de l'objectif AUC/CMI = 400-600
13,00	18,30	/	/	Atteinte de la cible C_0 15-20 µg/ml

III.2.8.4.4. Corrélation entre les AUC/CMI et les C_0 de la vancomycine après adaptation posologique :

L'analyse de la corrélation bivariée entre les nouveaux ratio AUC/CMI obtenus et les C_0 de la vancomycine après adaptation posologique, a révélé un coefficient de corrélation de Spearman de 0.650 avec un degré de signification (p-value) égale à 0.005.

Tableau 105: Test de corrélation bivariée entre les nouveaux ratio AUC/CMI et les C_0 de la vancomycine après adaptation posologique

		AUC / CMI
C_0 vancomycine ($\mu\text{g/ml}$)	Corrélation de Spearman	0.650
	Sig. (Bilatérale)	0.005
	N	9

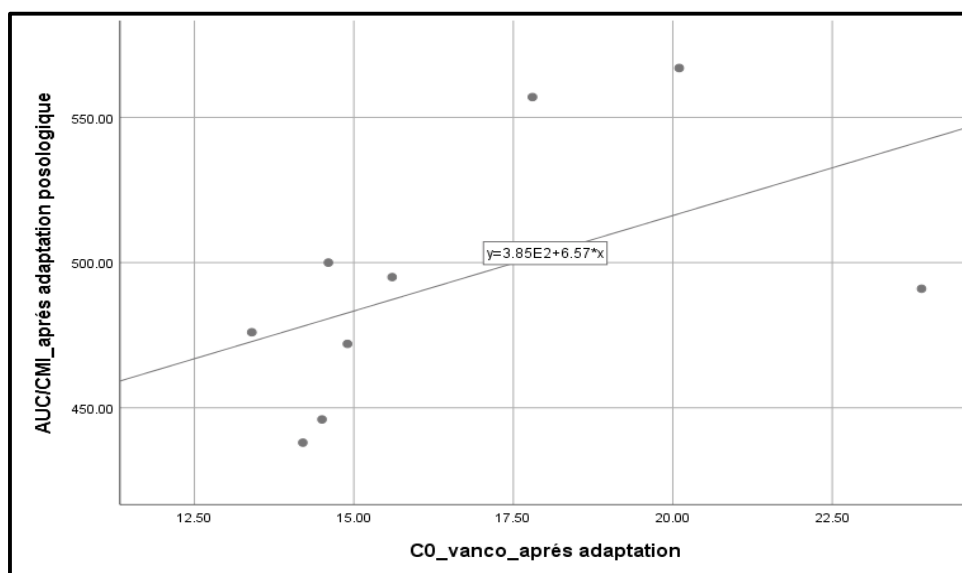


Figure 128 : Courbe de régression linéaire montrant la relation entre les nouveaux ratio AUC/CMI et les C_0 de la vancomycine après adaptation posologique



DISCUSSION

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA



IV. Discussion :

L'administration d'une thérapie antimicrobienne adéquate est une composante critique dans le traitement de patients atteints d'infections sévères. La gravité de leur état général implique qu'un traitement antibiotique administré sans retard avec une posologie adaptée soit instauré afin de produire d'emblée une efficacité optimale.

Cependant, il faudra en même temps s'assurer que celui-ci ne risque pas d'entraîner des effets secondaires concentration-dépendants qui aggraveront encore l'état du patient.

De même, Les particularités physiopathologiques des patients, les traitements qui leur sont appliqués, sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique (PK) de nombreux antibiotiques.

Donc l'atteinte de la marge thérapeutique pour les antibiotiques est primordiale, afin d'assurer une efficacité maximale contre les infections avec plein de sécurité surtout pour la gentamicine et la vancomycine à cause de leur index thérapeutique étroit et leur toxicité rénale et auditive. Sans négliger l'émergence des résistances bactérienne qui est devenue un problème très sérieux au niveau des hôpitaux.

Ces éléments nous ont incité à réaliser cette étude sur la gentamicine et la vancomycine.

La gentamicine étant un antibiotique dont sa bactéricidie est concentration dépendante, utilisée en milieu hospitalier pour traiter ou prévenir les infections dues aux germes gram négatifs.[24]

La vancomycine étant un antibiotique temps dépendant, utilisés exclusivement en milieu hospitalier pour le traitement des infections à gram positif principalement le SARM.[26,96]

L'objectif de notre étude tendait initialement à évaluer la pratique courante de l'utilisation de la gentamicine et la vancomycine en milieu hospitalier dans trois centres hospitalo-universitaires de l'Est algérien.

Principalement, on a défini les posologies prescrites et les schémas thérapeutiques suivis par les cliniciens, les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients et s'ils sont pris en considération lors de la thérapie par ces deux antibiotiques. Notre démarche était fondée sur le dosage des concentrations plasmatiques

de la gentamicine et de la vancomycine pour évaluer leurs relations avec les posologies prescrites, et évaluer également l'intérêt des paramètres pharmacocinétiques dans le suivi thérapeutique de ces deux antibiotiques.

Secondairement, nous avons introduit les paramètres pharmacodynamiques (PD) principalement la CMI de la vancomycine et la gentamicine, pour instaurer l'intérêt de la relation PK/PD dans le suivi thérapeutique et l'adaptation posologique des deux antibiotiques.

Pour atteindre ces objectifs, on s'est basé sur la détermination des concentrations plasmatique pour calculer le quotient $C_{\max}/CMI$ dans le cas de la gentamicine, et le quotient AUC/CMI dans le cas de la vancomycine. Une bonne connaissance de la pharmacodynamie (PD) des antibiotiques prescrits sur les pathogènes présents dans les services hospitaliers en plus de leur pharmacocinétique, nous a guidé dans notre intervention pharmaceutique, dans un but d'offrir aux patients les meilleures garanties de succès clinique et bactériologique tout en préservant l'avenir par la prévention de la résistance bactérienne.

Nous avons réalisé par la suite, et dans un premier temps une analyse statistique descriptive, le but étant de définir :

- Les caractéristiques démographiques, pathologiques et biologiques de notre population,
- Les caractéristiques inhérentes à leurs infections, ainsi qu'aux pathogènes en cause (Profil bactériologique, CMI).
- Les particularités liées à leur traitement antibiotique (gentamicine et vancomycine)
- Les concentrations plasmatiques de la gentamicine et la vancomycine et leur positionnement par rapport à la fourchette thérapeutique.
- Les interventions pharmaceutiques proposées aux cliniciens, le taux de leur acceptation et l'impact de leur application.

S'en est suivie une étude statistique analytique, qui se voulait démontrer l'influence des différentes spécificités liées aux patientes, leur schéma thérapeutique et aux germes

pathogènes sur la variation des concentrations plasmatiques de la gentamicine et la vancomycine.

VI.1. Limites de notre étude :

Nous nous sommes toutefois confrontés à de nombreux obstacles :

- Le problème majeur était la période de l'épidémie de la COVID 19, durant laquelle le recrutement des patients pour notre étude s'est arrêté (pendant une année et demie), avec la mobilisation des services hospitaliers inclus dans notre étude au recueil des cas COVID positifs, et l'interdiction à leur accès pour des mesures sécuritaires.
- Le non-respect des modalités des prélèvements, ceci a eu un impact sur le nombre des cas recensés. Certains prélèvements ont été réalisés sur le même bras servant à la perfusion de l'antibiotique, ce qui a faussé les résultats du dosage et a conduit à l'exclusion de ces cas.
- La non coopération de certains médecins, voir même des infirmiers qui refusaient ou qui n'étaient pas capables de faire des prélèvements sanguins parfois difficiles.
- La récolte de nos données et l'accès aux dossiers des patients, qui ne contenaient pas tous les renseignements pour certains cas, ceci était l'origine d'un biais d'information.
- Le taux de prescription limitée surtout de la vancomycine. Ainsi qu'au taux élevés de changement de l'antibiothérapie chaque 3-4 jours suite à un échec thérapeutique.
- Manque de réactifs pour le dosage de la vancomycine pendant une certaine période, conduisant à l'arrêt momentanée du suivi des patients sous vancomycine.

VI.2. Les points forts de notre étude :

Malgré les difficultés rencontrées, l'étude prospective que nous avons réalisée présente plusieurs avantages. Le fait de suivre les patients en temps réel nous a permis d'observer et d'intervenir de manière opportune pour améliorer leur thérapeutique. Cela nous a donné une meilleure compréhension des schémas thérapeutiques utilisés, des posologies prescrites et des concentrations plasmatiques des antibiotiques étudiés. En intervenant au

bon moment, nous avons pu optimiser l'efficacité des traitements et minimiser les effets secondaires potentiels. De plus, l'étude prospective permet de recueillir des données de manière plus fiable et complète, en évitant les biais de rétrospective. Cela renforce la validité de nos résultats et augmente la pertinence des interventions pharmaceutiques que nous avons proposées aux cliniciens.

Nous avons utilisé nos données de manière optimale en les comparant à des populations similaires, en mettant l'accent sur des études récentes menées dans des pays voisins ou d'autres régions. Cette approche nous a permis d'élargir la portée de nos résultats et de les situer dans un contexte plus global. En exploitant les connaissances existantes, nous avons renforcé la pertinence de notre recherche dans ce domaine.

VI.3. Discussion des données relatives à notre population générale :

VI.3.1. Données épidémiologiques :

Notre étude a inclus un total de 60 patients, qui étaient hospitalisés au niveau du service de chirurgie générale (23 % des patients), du service des brûlés (16 %), du service de cardiologie et traumatologie (13.3 %), au niveau du service de la neurochirurgie et la réanimation médicale (avec une part égale de 10 %). Ceci au niveau des trois centres hospitalo-universitaires, CHU IBN SINA, CHU IBN ROCHD de ANNABA et CHU BENBADIS de CONSTANTINE. (Figure 33 et 34)

Dans notre échantillon, une prédominance féminine a été observée, représentant 53,3 % des patients, avec un ratio homme/femme de 0,875 (Cf. Figure 35). L'âge moyen de notre population était de $51,55 \pm 19,46$ ans, avec une médiane de 51,50 ans (Cf. Tableau 12). La catégorie d'âge la plus représentée dans notre échantillon était celle des 45-75 ans, qui constituait plus de 50 % des patients. Les patients les plus jeunes représentaient 30 % de notre population, tandis que ceux âgés de plus de 75 ans ne représentaient que 16,7 % (Figure 36).

La durée moyenne d'hospitalisation de nos patients a été de $23,15 \pm 10,88$ jours (Tableau 14). Les principales raisons d'hospitalisation étaient des interventions

chirurgicales liées à des cancers, des sténoses iléales, des résections intestinales, ainsi que des brûlures et des endocardites infectieuses, qui nécessitaient une hospitalisation plus longue. Dans plus de 11 % des cas, l'hospitalisation était due à des polytraumatismes et avait lieu au service de réanimation médicale. D'autres motifs d'hospitalisation comprenaient des complications du pied diabétique, des hématomes sous-duraux et d'autres conditions (Figure 37).

VI.3.2. Données pathologiques :

L'analyse des dossiers médicaux des patients a révélé que 34 patients présentaient des pathologies autres que leur motif d'hospitalisation. Les principales comorbidités identifiées étaient l'hypertension artérielle, présente dans 34,6 % des cas, le diabète (30,8 %), les dyslipidémies (16,7 %), ainsi que d'autres conditions telles que les dysthyroïdies, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques, la thrombose et d'autres affections moins fréquentes (Figure 40).

De plus, il a été constaté que plus de 59 % de ces patients avaient subi au moins une intervention chirurgicale, que ce soit pendant leur hospitalisation actuelle ou avant leur admission. Parmi les 41 patients présentant des comorbidités, l'insuffisance rénale était le facteur de risque le plus courant, touchant 14 patients. Ces résultats soulignent l'importance de prendre en compte les pathologies sous-jacentes et les antécédents chirurgicaux lors de la prise en charge thérapeutique de ces patients (Figure 41 et 42).

VI.3.3. Paramètres biologiques :

Dans notre étude, nous avons systématiquement mesuré la créatininémie pour évaluer la fonction rénale de nos patients. Ce paramètre est essentiel en clinique, notamment pour la prescription de la vancomycine et de la gentamicine en raison de leur toxicité rénale potentielle. La moyenne de la clairance de la créatinine dans notre population était de $101,63 \pm 42,91$ ml/min (Tableau 15).

En utilisant la clairance de la créatinine, nous avons pu classer nos patients en deux groupes : ceux ayant une fonction rénale normale (65 % des cas) et ceux présentant une diminution de la fonction rénale. Parmi les patients présentant une fonction rénale

diminuée, 16,7 % avaient une légère diminution, 8,3 % présentaient une diminution légère à modérée, tandis que la fonction rénale était modérément à sévèrement diminuée et sévèrement diminuée chez 5 % des patients, avec des pourcentages équivalents (Tableau 16). Cette classification de la fonction rénale nous permet de prendre en compte la capacité d'élimination rénale des médicaments administrés et d'ajuster les posologies en conséquence, afin de prévenir les complications rénales potentielles.

VI.3.4. Répartition des patients dans les groupes vancomycine et gentamicine :

Les patients inclus dans notre étude recevaient de la vancomycine et/ou de la gentamicine pour une durée d'au moins 5 jours ou plus.

Sur les 60 patients de notre étude, 35 patients soit 58 % ont reçu la gentamicine et 25 patients soit 42 % ont été traité par la vancomycine (Figure 43).

VI.4. Discussion des données relatives à la population traitée par la gentamicine :

VI.4.1. Données épidémiologiques des patients sous gentamicine :

On a noté une prédominance féminine avec un pourcentage de 60 %, et un Sexe ratio de 0.667(Figure 44).

L'âge moyen de notre échantillon traité par la gentamicine a été de $51,66 \pm 16,72$ ans, et une médiane de 52 ans, avec des extrêmes allant de 18 à 79 ans (Tableau 17).

Parmi les patients pris en charge par la gentamicine, 40 % étaient âgés entre 45 et 60 ans, tandis que 37 % étaient âgés de plus de 60 ans. Les patients plus jeunes, âgés de moins de 45 ans, ne représentaient que 22,9 % de l'ensemble des cas inclus (Figure 45).

En ce qui concerne le poids des patients, il variait de 42 kg à 97 kg, avec une moyenne de $69,23 \pm 13,21$ kg et une médiane de 67 kg (Tableau 18).

Ces caractéristiques de notre échantillon sont comparables à celles d'une étude réalisée au niveau du Centre clinique universitaire de la République serbe en 2016 où ils ont effectué un suivi thérapeutique de la gentamicine chez 31 patients des deux sexes gravement et non gravement malades, avec un âge moyen de 60.58 ± 18.02 ans et un poids moyen de 76.35 ± 17.06 Kg.[200]

Nos résultats sont cohérents avec une autre étude menée par Jennifer Martin au niveau de deux centres hospitaliers privé et public en Australie (2012). Cette étude a été réalisée sur un échantillon de 100 patients dans le premier hôpital et 61 patients dans le deuxième hôpital, la moyenne d'âge des deux populations était respectivement de 55 ± 21 ans, et 49 ± 20 ans. Le poids moyen des deux populations était respectivement de 76.5 ± 20 Kg et de 79.2 ± 20.4 Kg.[201]

Une autre étude de Abigail Ferreira réalisée au niveau du centre hospitalo- universitaire de Porto (Portugal) en 2021, sur 82 patients hospitalisé pour des infections sévère de différentes étiologies. L'âge moyen de ces patients était de 58 ans et leur poids variait de 15.5 à 85 Kg avec une moyenne de 66 Kg. [202]

Enfin l'étude de Coste A et ses collaborateurs, réalisée à l'hôpital universitaire de Nantes en France en 2019, incluait 49 patients ayant une médiane d'âge de 60 ans [53–67 ans], et un poids médian de 69.3 kg [58.3–85.9 kg].[203]

Sur les 35 patients de notre échantillon, plus de 51% des cas ont été hospitalisé au niveau du CHU IBN ROCHD ANNABA, dans le service de chirurgie générale (31.4 %) pour différentes interventions chirurgicales, et également au niveau du service de traumatologie.

Alors, plus de 25 % de nos patients étaient hospitalisés au niveau du CHU BENBADIS CONSTANTINE dans le service de neurochirurgie (14.3 %) pour des hématomes ou chirurgie de la hernie discale, au niveau du service des brûlés et le service des maladies infectieuses (5.7 % chacun).

Enfin, près de 14 % des cas inclus étaient hospitalisés au niveau du CHU IBN SINA ANNABA dans le service de cardiologie pour des endocardites infectieuses et au niveau du service d'endocrinologie pour des complications du pied diabétique (Figure 47).

La durée moyenne d'hospitalisation de nos patients était de $19,77 \pm 9,68$ jours, avec une médiane de 15 jours et une plage allant de 5 jours à 45 jours (Tableau 19). Cette variabilité dans la durée d'hospitalisation peut s'expliquer par la diversité des pathologies traitées et des procédures médicales ou chirurgicales nécessaires.

Nos résultats indiquent une utilisation répandue de la gentamicine dans les différents services hospitaliers, qu'il s'agisse des services médicaux ou chirurgicaux. Cela démontre l'importance de ce médicament dans la prise en charge des infections et des conditions médicales nécessitant son utilisation. La large utilisation de la gentamicine reflète son efficacité et son rôle clé dans le traitement de diverses affections au sein de notre échantillon.

L'étude de Tijana Kovačević a également montré que les patients traités par la gentamicine étaient présents dans différents services hospitaliers tels que le service de chirurgie générale, le service des maladies infectieuses et l'unité de soins intensifs médicaux et chirurgicaux du Centre clinique universitaire de la République serbe. [200]

Cela met en évidence l'utilisation de la gentamicine dans des contextes variés, où elle peut être nécessaire pour le traitement des infections ou pour d'autres indications médicales spécifiques. Les résultats de cette étude viennent appuyer les conclusions de notre propre étude quant à l'utilisation étendue de la gentamicine dans différents services hospitaliers.

VI.4.2. Données pathologiques des patients sous gentamicine :

Parmi les 35 patients de notre échantillon, 20 d'entre eux présentaient des pathologies sous-jacentes. Plus de deux tiers de ces patients présentaient de l'hypertension artérielle et/ou du diabète, ce qui nécessitait une prise régulière de médicaments tels que les antihypertenseurs et les diurétiques (10,5 % des cas), la Metformine (5,9 % des cas) et l'insuline (3,3 % des cas), pour le traitement de leur diabète. Les dyslipidémies, les dysthyroïdies, la thrombose et d'autres affections étaient également présentes, mais à des pourcentages plus faibles. Les corticoïdes étaient utilisés uniquement dans 4 % des cas.

En plus de la gentamicine, ces patients recevaient d'autres traitements durant leur hospitalisation, tels que le paracétamol injectable et d'autres antibiotiques, dans le but de

créer une synergie d'action avec la gentamicine (22,4 % des cas). D'autres médicaments prescrits comprenaient l'oméprazole et l'héparine (respectivement 13,8 % et 13,2 % des cas) (Figure 48 et 49).

Plus de 28 % des patients présentaient une insuffisance rénale comme facteur de risque. Un cas d'insuffisance cardiaque et un cas d'hépatopathie étaient également présents parmi les patients étudiés, soulignant ainsi la nécessité de prendre en compte ces comorbidités dans la gestion de leur traitement par la gentamicine (Figure 50).

VI.4.3. Données bactériologiques :

La gentamicine a été administrée dans un but prophylactique chez 13 patients parmi les 35 patients de notre échantillon, principalement en post opératoire (Figure 51).

L'utilisation prophylactique de la gentamicine vise à prévenir l'émergence de résistances bactériennes et à élargir le spectre d'activité du traitement.

Il est important de noter que l'utilisation de la gentamicine à des fins prophylactiques n'est généralement pas courante. Cependant, dans certaines situations, chez des patients présentant un risque élevé, son utilisation peut être envisagée. Par exemple, la gentamicine peut être administrée chez des patients subissant certaines interventions chirurgicales cardiaques ou orthopédiques, où le risque d'infection est élevé. De plus, chez les patients ayant subi une radiothérapie ou une chimiothérapie et présentant une immunodépression, la gentamicine peut être administrée en association avec d'autres antibiotiques.[20, 152, 204,205]

Quant aux 22 patients de notre échantillon, la gentamicine a été utilisée dans un but curatif empirique ou documenté, principalement dans le traitement du sepsis, le traitement des infections des plaies chirurgicales ainsi dans les endocardites infectieuses où elle a été associée à la vancomycine chez 4 patients. (Figure 52)

Il est important de noter que l'utilisation d'une antibiothérapie empirique doit être basée sur un examen minutieux des antécédents médicaux du patient, des facteurs de risque et du potentiel de résistance bactérienne à l'antibiotique. [152]

Les patients inclus dans l'étude de Kocacevic T. et al. étaient traités par la gentamicine pour des septicémies, des pneumonies, des infections des voies urinaires, et des infections post-chirurgicales.[200] Alors, dans l'étude de Jennifer Martin et ses collaborateurs en 2012, les indications pour lesquelles les patients étaient traités par la gentamicine n'ont pas été mentionnées. [201]

Enfin, pour l'étude de Coste A et ses collaborateurs, réalisée sur 49 patients à l'hôpital universitaire de Nantes en France en 2019, les infections traitées par la gentamicine étaient des infections pulmonaires, infections liées aux cathéters, bactériémie, et autres.[203]

La gentamicine conserve son intérêt thérapeutique dans les infections sévères, en maintenant une activité bactéricide contre de nombreuses bactéries Gram négatives (entérobactéries) et même Gram positives. Son activité bactéricide en fait un choix important dans certaines situations cliniques..[24,206]

Dans le cas des patients atteints d'infections graves, comme ceux atteints de sepsis, il est important de prendre en compte l'influence des changements physiopathologiques sur les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la gentamicine, et d'évaluer en permanence le traitement par rapport aux changements de la gravité de l'infection et d'adapter les doses de gentamicine en conséquence. Les professionnels de santé doivent évaluer attentivement la gravité de l'infection, la sensibilité des agents pathogènes aux antibiotiques et les caractéristiques individuelles du patient afin de prendre des décisions éclairées sur l'utilisation de la gentamicine et d'ajuster le traitement au besoin.[200,207]

Dans le cadre de notre étude, nous avons réalisé des prélèvements bactériologiques, principalement des hémocultures, sur 14 patients, dans le but d'identifier les germes pathogènes et de déterminer leur sensibilité. Cependant, un des prélèvements était non conforme et a été considéré comme contaminé. Parmi les 13 prélèvements conformes, les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des germes pathogènes ont été déterminées pour 10 d'entre eux, ce qui représente 77% des cas. Ces mesures ont été réalisées après que l'antibiogramme a révélé la sensibilité des germes à la gentamicine.

Il s'agissait principalement des souches de *Staphylocoque aureus* avec des CMI de 0.5 et de 1 mg/l. des souches de *Pseudomonas aeruginosa* chez deux patients avec des CMI de 2 mg/l. Des souches de *Klebsiella* ont été également isolées avec des CMI de 1 mg/l, ainsi des souches d'*Enterobacter* ayant des CMI de 0,50 mg/l et *E coli* avec CMI de 0,75 mg/l. (Cf. Tableau 20). La sensibilité des souches pathogènes à la gentamicine indique que cet antibiotique peut être une option thérapeutique appropriée dans le traitement de ces infections.

Dans l'étude de Kovacevic T. et al en 2012, les microorganismes pathogènes isolés ont été : *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella* et *Escherichia coli*. [200]

Pour l'étude de Coste A et ses collaborateurs, réalisée sur 49 patients à l'hôpital universitaire de Nantes en France en 2019, les germes isolés étaient principalement de l'*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia* ; *Proteus sp*, et *Staphylococcus aureus*. La médiane de leur CMI était de 1 mg/l [0.5-1 mg/l]. Ces résultats mettent en évidence la présence de différents types de bactéries impliquées dans les infections traitées par la gentamicine. [203]

Il est important de noter que les microorganismes isolés peuvent varier en fonction de nombreux facteurs, tels que la localisation géographique, l'environnement hospitalier et les caractéristiques des patients. Les études mentionnées fournissent des informations supplémentaires sur les profils microbiologiques rencontrés dans les infections traitées par la gentamicine, ce qui peut contribuer à une meilleure compréhension de l'efficacité de cet antibiotique dans différents contextes cliniques.

VI.4.4. Données biologiques :

Tenir compte de la fonction rénale actuelle du patient lors d'administration de la gentamicine, et antérieure avant de poursuivre l'administration est indispensable. Toute altération aiguë de la fonction rénale requiert une surveillance plus fréquente de la clairance de la créatinine. [208]

Durant notre étude, l'état de la fonction rénale de nos patients a été pris en considération, en mesurant les niveaux de la clairance de la créatinine.

Sur les 35 patients de notre échantillon, 25 d'entre eux avaient une fonction rénale normale (69.4 % des cas), 8 cas (22.2 %) avaient une fonction rénale légèrement diminué. 3 cas avaient une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min témoignant d'une fonction rénale diminuée, dont un cas sévèrement diminué. (Tableau 22)

La moyenne de la clairance de la créatinine de notre échantillon a été de $105,42 \pm 37,57$ ml/min. (Tableau 21)

Nos résultats sont en accord avec l'étude de Hodiamont C.J et al, réalisée en 2017, au niveau du centre médical universitaire à Amsterdam aux Pays-Bas, qui a rapporté une clairance moyenne de la créatinine de 106.5 ml/mn. [209]

Nos résultats sont également cohérents avec l'étude de Abigail Ferreira menée au Portugal en 2021, qui décrit une clairance de la créatinine variant entre 64.5 et 146.17 avec une moyenne de 101.17 ml/min.[202]

Ces études convergentes renforcent la validité de nos résultats et suggèrent que la moyenne de la clairance de la créatinine dans notre échantillon est représentative de la population étudiée. La prise en compte de la fonction rénale est donc essentielle pour une administration sûre et efficace de la gentamicine.

Cependant nos résultats diffèrent légèrement de ceux de l'étude de Jennifer Martin et al en 2012, où leur patients présentaient une moyenne de la clairance de la créatinine de 89.20 ± 28.65 ml/min.[201]

De même, l'étude de Coste A et ses collaborateurs, réalisée sur 49 patients à l'hôpital universitaire de Nantes en France en 2019, a rapporté une médiane de la clairance de la créatinine des patients de 68.3ml/min [30.1–102.1 ml/min].[203]

Les variations observées dans la clairance de la créatinine entre différentes études peuvent être attribuées à des facteurs tels que les caractéristiques des populations étudiées, les méthodes de mesure et les critères d'inclusion des patients.

VI.4.5. Données sur l'antibiothérapie par la gentamicine :

Dans notre étude, aucun patient sous gentamicine n'a bénéficié d'une dose de charge initiale.

Il est important de prendre en compte plusieurs facteurs lors du calcul de la dose de charge de la gentamicine, notamment le poids du patient, son âge, et la gravité de l'infection à traiter.

Plusieurs études recommandent une dose de charge basée sur le poids pour assurer une efficacité adéquate. En général, une dose de charge de gentamicine est calculée en fonction du poids corporel idéal du patient, qui est calculé en fonction de sa taille et de son sexe. Dans l'ensemble, l'utilisation d'une dose de charge de gentamicine peut être un moyen efficace d'atteindre rapidement des concentrations thérapeutiques du médicament dans la circulation sanguine.[20,150,208] La première injection de gentamicine est la plus importante puisqu'elle intervient pendant la phase d'instabilité hémodynamique et d'inoculum bactérien majeur.[210]

Dans notre étude, les doses journalières de la gentamicine administrées par les médecins traitants variaient entre 80 mg à 240 mg avec une moyenne de $130.29 \pm 51,19$ mg. (Tableau 23)

Chez 16 patients (45.7 %), la dose journalière de la gentamicine a été de 80 mg, chez 11 patients (31.4 %) a été de 160 mg, et uniquement chez deux patients la dose administrée a été de 240 mg (5.7 % des cas). (Tableau 24) Pour une durée moyenne de traitement de 5.94 ± 5 jours avec un intervalle allant de 5 à 15 jours. (Tableau 27)

Nos résultats diffèrent de ceux de l'étude menée par Jennifer Martin en Australie (2012). La dose initiale administrée était en moyenne de 310 ± 74 mg dans le premier hôpital pour une durée de 4 ± 2.7 jours, et de 298 ± 65 mg pour une durée de 4 ± 2 dans le deuxième hôpital.[201]

Cependant, il convient de souligner que pour l'ensemble de nos patients, les doses journalières administrées de la gentamicine étaient des doses standards et n'étaient pas calculées par rapport à leurs poids. Nous avons estimé ces doses par rapport au poids de

chaque patient pour évaluer le schéma posologique selon la situation cliniques. Les doses administrées variaient entre 0.82 et 3.43 mg/Kg avec une moyenne de 1.92 ± 0.75 mg/Kg. (Tableau 25) La majorité des patients, soit 28 sur 35 (80 %), ont reçu des doses de gentamicine dans la fourchette entre 1 et 3 mg/kg. (Tableau 28)

Ces doses sont inférieures à celles rapportées dans d'autres études telles que l'étude de Claire Roger et al réalisée en France en 2015, où la moyenne de dose initiale de la gentamicine était de 6.6 ± 2.3 mg/kg avec une médiane de 5.9 mg/kg. Aucun patient n'a reçu une dose inférieure à 3 mg/Kg. [211]

Pour l'étude de Cyril Pernod et al, réalisée en deux période rétrospective (N=51) et prospective (N= 28), au niveau du CHU Desgenettes à Lyon en France, la gentamicine était administrée à une dose moyenne de 543 ± 137 mg à raison de 7.3 ± 1.2 mg/Kg en moyenne pour les patients de la première période, et à une dose moyenne de 610 ± 193 mg à raison de 9.5 ± 1.5 mg/Kg en moyenne pour les patients de la deuxième période. cette augmentation de la posologie était significative entre les deux période (p-value < 0.001) [210]

Il est important de noter que chaque étude et chaque contexte clinique peuvent présenter des variations dans les posologies de la gentamicine. La posologie optimale doit être déterminée individuellement en tenant compte de plusieurs facteurs, tels que le poids du patient, la fonction rénale, la gravité de l'infection et d'autres caractéristiques spécifiques du patient.

Néanmoins, les doses journalières administrées à nos patients étaient inférieures aux doses recommandées pour atteindre des concentrations thérapeutiques. Cependant, elles doivent être discutées en fonction des caractéristiques et de l'état clinique de chaque patient, en prenant en compte plusieurs facteurs tels que la fonction rénale du patient, le site et la gravité de l'infection, ainsi que tout médicament co-administré susceptible d'interagir avec la gentamicine.

Les posologies de la gentamicine les plus documentées par des études peuvent varier de 3 à 8 mg/kg/jour. [24]

En ce qui concerne la voie d'administration de la gentamicine, chez plus de 62 % de nos patients, la gentamicine a été administrée par voie IV en perfusion de 30 minutes, dont 57 % parmi eux, en une dose unique journalière DUJ.

Uniquement chez 5.7 % des cas de notre série d'étude, les doses de la gentamicine ont été fractionnées en deux fois par jour.(Figure 59)

Pour l'étude de Kovacevic T. et al réalisée en 2016, la gentamicine a été administrée en une dose quotidienne chez 19 patients (61,3 %), tandis que la dose quotidienne totale de gentamicine a été divisée en deux doses uniques chez 12 patients (38,7 %).[200]

Il a été démontré qu'une dose unique quotidienne de la gentamicine permet d'obtenir une efficacité supérieure ou égale et une toxicité moindre ou au moins équivalente à l'administration en doses fractionnées. Elle permet d'atteindre également les objectifs PK/PD sur de nombreuses souches bactériennes, et favorise les passages tissulaires en raison de gradients de concentration plasma/tissus plus élevés. Ce schéma d'administration est conforme à la plupart des recommandations. [150, 200,212]

L'administration en doses fractionnées, ajustées selon la fonction rénale, est à privilégier pour les patients ne pouvant recevoir une dose unique quotidienne.[150] Généralement, dans le cas des endocardites, la posologie journalière est traditionnellement répartie en 2 à 3 injections/jour chaque 8 heures ou 12 heures , sauf pour les endocardites à streptocoques (DUJ recommandée) et à entérocoques (DUJ pouvant être envisagée).[24]

Chez 37.2 % de nos patients, la gentamicine a été administrée par voie IM une fois par jour en milieu hospitalier. La voie IM était utilisée dans la majorité des cas dans le service de chirurgie générale, ainsi que dans les services de traumatologie et d'endocrinologie.

Cependant, il est généralement préférable d'éviter la voie IM autant que possible, car la vitesse d'absorption dépend du site d'injection, ce qui peut entraîner des pics plasmatiques bas et décalés. L'administration intraveineuse (IV) de gentamicine permet un début d'action plus rapide et une biodisponibilité plus élevée par rapport à l'administration IM.

Dans 94 % des cas la gentamicine était associée à d'autres antibiotiques, principalement au Métronidazole (38.6 % des cas), à la Céfalexine (29.8 %), au Céfotaxime (19.3 %), et à la vancomycine dans 4 cas (10.5 % des cas). (Figure 62)

La gentamicine utilisée dans le cadre d'une thérapie combinée notamment avec les bêta-lactamines, permet une diminution rapide de l'inoculum bactérien (ce qui est susceptible de réduire le risque de sélection de mutants résistants et facilite la restauration de l'activité bactéricide de la bêta-lactamine). Il est important de souligner que le choix des antibiotiques et de leur association dépend des caractéristiques de l'infection, des résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques, des facteurs cliniques spécifiques à chaque patient et des recommandations cliniques en vigueur..[24]

VI.4.6. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine :

Le bénéfice du monitoring thérapeutique de la gentamicine a été démontré par plusieurs études. Ils ont montré que les patients traités par la gentamicine et dont leurs concentrations sériques étaient régulièrement surveillées, avaient une durée de séjour plus courte à l'hôpital. [200]

VI.4.6.1. Les concentrations résiduelles C_0 :

Les concentrations résiduelles de la gentamicine mesurée juste avant la dose suivante font référence aux niveaux les plus bas du médicament dans la circulation sanguine d'un patient. Des niveaux élevés de C_0 sont un facteur de risque de néphrotoxicité.[139]

Les concentrations résiduelles C_0 ont été déterminées chez les 35 patients de notre étude, dans le but de s'assurer de la sécurité de la gentamicine qui est étroitement liée à ces concentrations sériques. Les résultats du dosage ont révélé des C_0 de la gentamicine variant de 0,30 µg/ml à 5 µg/ml avec une moyenne de $0.8 \pm 1,28$ µg/ml, et une médiane de 0,30 µg/ml. (Tableau 29)

Nos résultats diffèrent de l'étude menée par Abigail Ferreira au Portugal en 2021, et qui a trouvé des concentrations C_0 variant entre 0.06–0.23 µg/ml avec une moyenne de 0.17 µg/ml. [202]

Pour notre étude, 82.9 % des patients ont eu des C_0 inférieures à 0.5 µg/ml, alors que chez 17.1 % des cas les C_0 étant supérieures à 0.5 µg/ml. (Tableau 28)

Nos résultats rejoignent celle de Kovacevic T. et al, réalisée en 2016. Les concentrations C_0 de 25 patients sur 31 (soit 80.6 %) se trouvaient dans la fourchette thérapeutique, et 5 sur 31 (16.1 %) étaient supérieur à la fourchette thérapeutique. [200]

Les concentrations résiduelles de la gentamicine variaient selon les différents services de l'hôpital. Dans les services chirurgicaux, près de la moitié des patients (45,7 %) présentaient des concentrations résiduelles inférieures à 0,5 µg/ml, tandis que dans certains services médicaux tels que la cardiologie et l'endocrinologie, ces concentrations dépassaient la norme de 0,5 µg/ml pour 14,3 % des patients. (Figure 64)

L'analyse statistique a mis en évidence une différence significative dans les concentrations résiduelles de la gentamicine entre les services chirurgicaux et médicaux, avec une valeur de p de 0,012. Cette disparité peut être attribuée au fait que, dans certains services médicaux, la gentamicine est utilisée pour traiter des infections plus graves chez des patients présentant des conditions particulières, telles que des dysfonctionnements rénaux. Cette utilisation spécifique de la gentamicine dans les services médicaux entraîne des concentrations résiduelles supérieures à la norme, expliquant ainsi la différence observée avec les services chirurgicaux où la gentamicine, dans notre, est plus souvent employée à des fins prophylactiques.

Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance étroite et d'un ajustement approprié des doses de gentamicine en fonction des caractéristiques individuelles des patients et de leurs conditions cliniques. Il est essentiel de maintenir des concentrations résiduelles adéquates pour assurer une efficacité thérapeutique optimale tout en évitant les risques de toxicité liés à des concentrations trop élevées.

VI.4.6.2. Les concentrations maximales C_{max} (ou le pic) :

Les concentrations maximales (au pic) ont également été recherchées chez les 35 patients de notre série d'étude. Les C_{max} de la gentamicine mesurée variaient entre 0.30 et

9.60 µg/ml avec une moyenne de 5.28 ± 2.74 µg/ml et une médiane de 5 µg/ml. (Tableau 32)

Chez 31 patients traités par la gentamicine, la détermination de la concentration maximale $C_{\max}$ a révélé un sous dosage. C'est-à-dire que la $C_{\max}$ était inférieure à 15 µg/ml. (Tableau 31)

Sur les 4 cas où la gentamicine a été associée pour obtenir une synergie dans le traitement de l'endocardite infectieuse, 3 cas soit 75 % présentaient une $C_{\max}$ dans la fourchette thérapeutique (3 - 5 µg/ml), et seulement un cas avait une $C_{\max}$ supérieure à 5 µg/ml (surdosage).

Nos résultats s'éloignent de ceux de l'étude de Kovacevic T. et ses collaborateurs, réalisée en 2016, où la moyenne des $C_{\max}$ de la gentamicine était de 8.73 ± 3.12 µg/ml. 80.6 % des $C_{\max}$ étaient incluses dans la fourchette thérapeutique fixées à 8-10 mg/ml.[200]

Ils s'éloignent également de ceux de l'étude de Abigail Ferreira réalisée au Portugal en 2021, où les concentrations $C_{\max}$ déterminées étaient situées entre 16.32 et 36.12 µg/ml avec une moyenne de 27.05 µg/ml.[202]

Selon l'étude de Claire Roger et al réalisée en France en 2015, la moyenne de $C_{\max}$ était de $15,7 \pm 7,3$ mg/l. Chez 23 patients sur 24 (96 %) la gentamicine administrée avait une $C_{\max}$ réelle inférieure aux valeurs du pic recommandée. [211]

L'étude de Coste A et ses collaborateurs, réalisée sur 49 patients traités par la gentamicine au niveau de l'hôpital universitaire de Nantes en France en 2019, trouvait une médiane [Q1–Q3] de $C_{\max}$ de 17.6 mg/l [14.4 mg/l –22.9 mg/l]. un seul patient a atteint la cible de $C_{\max}$ de 30 à 40 mg/l, et aucun patient ne présentait une $C_{\max}$ supérieure à 40 mg/l. [203]

Pour l'étude de Cyril Pernod et al, réalisée au niveau du CHU Desgenettes à Lyon en France, le monitoring de la gentamicine était réalisé en deux période, la première était rétrospective sur 51 patients, et la deuxième période était prospective sur 28 patients. Les résultats des $C_{\max}$ étaient respectivement 20.1 ± 6 mg/l et $22,0 \pm 7,1$ mg/l.[210]

La différence entre nos résultats et les études citées peut s'expliquer par l'administration de doses significativement plus élevées de gentamicine dans ces études et des doses significativement faibles chez non patients.

VI.4.6.3. Le quotient $C_{\max}/CMI$:

Le quotient $C_{\max}/CMI$ est en effet un paramètre PK/PD important qui permet d'évaluer l'efficacité de la gentamicine. Il doit être d'au moins 8. Cela signifie que la concentration maximale de gentamicine dans le sang doit être de 8 à 10 fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie ciblée pour que le médicament soit efficace.[213]

Dans notre étude, Les concentrations au pic ont été utilisées pour calculer le quotient $C_{\max}/CMI$, et pour adapter les posologies de la gentamicine.

Uniquement deux cas qui ont atteint l'objectif PK/PD avec une $C_{\max}$ entre 8 à 10 fois la CMI. 60% des cas dont les $C_{\max}$ n'ont même pas atteint 8 fois la CMI. (Tableau 34)

Les résultats de notre étude sont en discordance avec ceux de l'étude réalisée par Coste. A sur 49 patients traités par la gentamicine au niveau de l'hôpital universitaire de Nantes en France en 2019. Sur l'ensemble de leur cohorte ; les CMI ont été déterminées pour 27 patients. La médiane [Q1–Q3] du ratio $C_{\max}/MIC$ était de 23.2 [16.5–30.8]. De plus, tous les patients avaient un ratio $C_{\max}/CMI$ supérieur ou égal à 8. [203]

VI.4.7. Etudes de corrélations :

VI.4.7.1. Corrélation entre les doses journalières de la gentamicine, le poids et la clairance de la créatinine des patients :

Le poids et la clairance de la créatinine des patients sont deux paramètres importants dans le choix des doses appropriées de la gentamicine.

La gentamicine étant un aminoside obéit aux mêmes recommandations de l'utilisation de cette classe, et qui représente sans doute la classe d'antibiotiques pour laquelle la littérature sur l'adaptation de la posologie selon le poids est la plus importante. [74]

Cependant, dans notre étude, la gentamicine a été administrée aux doses standards et n'a pas été ajustée en fonction du poids des patients, comme en témoigne l'analyse statistique montrant une corrélation très faible et non significative entre les doses journalières de gentamicine et le poids des patients ($R = 0.190$, $p\text{-value} = 0.273$). (Tableau 35)

Plusieurs études pharmacocinétiques suggèrent utiliser le poids corporel total pour le calcul de la posologie initiale de la gentamicine quand l'indice de masse corporelle est inférieur à 30 kg/m^2 . Alors pour les patients ayant un indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, le poids corporel ajusté sera déterminé en utilisant un facteur de correction de 0,4 tenant compte de l'excès de masse par rapport au poids idéal. Les adaptations posologiques ultérieures se faisant en fonction du suivi thérapeutique de la gentamicine avec prélèvement au pic et en résiduel.[74,203]

De même, l'analyse de la relation entre les posologies de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients a montré une corrélation presque nulle. ($R = 0,051$, $p\text{-value} = 0,787$) (Tableau 37).

Il est recommandé de prendre en compte à la fois le poids corporel et la clairance de la créatinine lors de la détermination des doses appropriées de la gentamicine afin d'optimiser l'efficacité et de minimiser les risques de toxicité. Une approche individualisée prenant en compte ces facteurs spécifiques à chaque patient est préférable pour assurer un traitement antibiotique optimal.

VI.4.7.2. Corrélation entre les concentrations résiduelles C_0 de la gentamicine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

L'étude de la corrélation entre les concentrations résiduelles de gentamicine et l'âge des patients est importante pour optimiser les schémas posologiques et minimiser le risque d'effets indésirables chez les populations vulnérables telles que les patients âgés.

Dans notre étude, nous avons analysé l'influence de l'âge des patients sur les concentrations résiduelles de la gentamicine (C_0). Cependant, nous n'avons observé

aucune relation significative entre les C_0 de la gentamicine et l'âge des patients. Cette conclusion est soutenue à la fois par le test exact de Fisher (p -value = 0.576) et par l'analyse de corrélation bivariée ($R = 0.122$, p -value = 0.484) qui ont montré des valeurs non significatives et une relation très faible presque nulle. (Tableau 40)

De même, nous avons également étudié la relation entre les C_0 de la gentamicine et le poids des patients, et nous avons constaté une corrélation quasi inexistante ($R = 0,089$, p -value = 0,611) (Tableau 41). Malgré l'absence d'une relation claire entre les C_0 de la gentamicine et le poids de nos patients, il convient de souligner que l'ajustement des doses en fonction du poids corporel est généralement recommandé lors de l'utilisation de la gentamicine. Cependant, dans le cadre de notre étude, les doses administrées étaient standardisées et ne tenaient pas compte du poids des patients. Cette observation pourrait partiellement expliquer l'absence de corrélation significative entre les concentrations résiduelles de la gentamicine et le poids.

Concernant la relation entre les concentrations résiduelles (C_0) de la gentamicine et les doses journalières initiales, nos résultats indiquent que la plupart des C_0 étaient inférieures à 0,5 $\mu\text{g/ml}$ lorsque des doses initiales faibles de gentamicine étaient administrées. L'analyse de la corrélation bivariée a confirmé cette relation positive significative entre ces deux variables ($R = 0,348$, p -value = 0,040) (Tableau 44). Cette corrélation positive suggère que des doses plus élevées de gentamicine peuvent entraîner des concentrations résiduelles plus élevées dans la circulation sanguine.

Enfin, l'étude de la relation entre les C_0 de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients a révélé que plus de la moitié des patients présentant des C_0 inférieures à 0.5 $\mu\text{g/ml}$ avaient une fonction rénale normale. Seulement trois cas ont montré des concentrations C_0 supérieures à 0,5 $\mu\text{g/ml}$ avec une fonction rénale diminuée, voire sévèrement diminuée. Cependant, cette différence n'a pas atteint un niveau de signification statistique selon le test exact de Fisher (p -value = 0,094) (Tableau 46), ce qui a été confirmé par l'analyse de corrélation bivariée révélant un coefficient de corrélation de Pearson (R) de - 0,354, également non significatif (p -value = 0,055) (Tableau 47).

VI.4.7.3. Corrélation entre les concentrations maximales $C_{\max}$ de la gentamicine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

En étudiant l'influence de l'âge des patients sur les $C_{\max}$ de la gentamicine, on a trouvé qu'il n'existe pas une relation significative (p -value = 0,981), avec un coefficient de corrélation presque nulle ($R = 0,004$) (Tableau 48).

De même, l'étude de l'influence du poids des patients sur les $C_{\max}$ de la gentamicine, a trouvé qu'il n'existe pas une relation significative (p -value = 0,921), avec un coefficient de corrélation presque nulle ($R = 0,017$) (Tableau 49).

Plusieurs études recommandent une dose de charge basée sur le poids pour assurer des concentrations au pic adéquates, accompagné par un monitoring thérapeutique qui guidera le choix des doses d'entretien. De plus, le monitoring thérapeutique des concentrations plasmatiques peut être utilisé pour guider le choix des doses d'entretien. Cela permet d'adapter les doses en fonction des caractéristiques individuelles du patient, telles que le poids corporel, afin d'optimiser l'efficacité et de minimiser les risques de toxicité associés à la gentamicine. [20]

Lorsque nous avons étudié la variation des concentrations maximales ($C_{\max}$) en fonction de la dose journalière de gentamicine, nous avons observé que des $C_{\max}$ sous-dosées (inférieures à 15 $\mu\text{g/ml}$) étaient présentes dans 45,7 % des cas lorsque la gentamicine était administrée à une dose de 80 mg par jour, et dans 28,6 % des cas lorsque la dose était de 160 mg par jour (Tableau 50). L'analyse de la relation entre ces deux variables a révélé une corrélation moyenne, mais hautement significative ($R = 0,534$, p -value = 0,001) (Tableau 51).

Il convient de souligner que notre étude n'est pas la seule à avoir mis en évidence l'inadéquation des doses initiales de gentamicine administrées. Avent et ses collaborateurs, dans leur étude réalisée en 2011 au niveau d'un centre de recherche clinique en Australie, ont également constaté que 60 % de leur population d'étude avait reçu une dose sous-

thérapeutique, ce qui entraînait des concentrations maximales insuffisantes de gentamicine.[20]

Dans l'étude menée par Torkmani et ses collègues, en 2014, portant sur 44 patients hospitalisés dans un service de réanimation médico-chirurgicale de l'hôpital de Lyon Sud en France, la concentration maximale (Pic) moyenne de la gentamicine était de 21 ± 8 µg/ml, suite à l'administration d'une dose moyenne de $6,9 \pm 1,9$ mg/kg. Parmi les patients, 23 présentaient une concentration maximale supérieure à 20 µg/ml, dont 6 avaient des concentrations supérieures à 30 µg/ml. L'étude a mis en évidence une corrélation significative entre les concentrations maximales obtenues et les doses administrées de gentamicine ($R = 0,43$, $p\text{-value} = 0,003$). Ces résultats suggèrent que l'ajustement des doses de gentamicine en fonction du poids corporel peut contribuer à obtenir des concentrations maximales adéquates et à optimiser l'efficacité du traitement.[214]

Dans une étude menée par Cyril Pernod et ses collaborateurs au CHU Desgenettes à Lyon en France, une comparaison entre une période d'étude rétrospective et une période d'étude prospective a montré une augmentation significative de la posologie moyenne de la gentamicine ($7,3 \pm 1,2$ mg/kg contre $9,5 \pm 1,5$ mg/kg, $p < 0,001$). Cependant, il n'y a pas eu d'augmentation significative dans la proportion de patients atteignant une concentration maximale ($C_{\max}$) supérieure ou égale à 30 mg/L (5 % contre 4 %) ou supérieure ou égale à 16 mg/L (37 % contre 20 %).[210]

L'étude de N. Allou réalisée sur 57 patients hospitalisés au niveau du Centre Hospitalier Universitaire Felix Guyon de la Réunion Island en 2016, a révélé une médiane des $C_{\max}$ de la gentamicine de 20.2 mg/l [16.0–30.2 mg/l]. 15 patients parmi les 57 (26.3 %) traités par la gentamicine avaient des $C_{\max} \geq 30$ mg/l. Ces $C_{\max}$ étaient parfaitement corrélées avec les doses initiales administrées de la gentamicine (en mg/kg) (OR : 2.343, 95%, CI : 1.346–4.08, $p = 0.003$). Et ceci après administration de fortes doses dont la médiane était de 8.9 mg/kg [7.8–9.9 mg/kg]. [215]

L'étude de Ferreira Abigail, réalisée au Portugal en 2021, a analysé l'influence de différents schémas thérapeutiques (doses et intervalles d'administration) sur les $C_{\max}$ de la gentamicine. Une administration des schémas suivants: 70 mg q12h, 120 mg q8h, 200 mg

q24h a révélé les concentrations $C_{\max}$ respectivement : 1. 446 $\mu\text{g/ml}$, 2.981 $\mu\text{g/ml}$ et 3.304 $\mu\text{g/ml}$ [202]

Ces études mettent en évidence l'importance de l'ajustement adéquat des doses de gentamicine pour atteindre des concentrations maximales ($C_{\max}$) efficaces tout en évitant les concentrations excessives. Cependant, il est essentiel de noter que les résultats de ces études peuvent varier en fonction des populations de patients, des contextes cliniques et des protocoles de traitement utilisés.

Dans notre étude, nous avons analysé la corrélation entre les concentrations maximales ($C_{\max}$) de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients. Les résultats ont révélé une relation faible et non significative avec un coefficient de corrélation (R) de 0,221 et un degré de signification de 0,241 (Tableau 52).

L'étude de Ferreira Abigail réalisée au Portugal en 2021, a évalué l'influence de la fonction rénale. Pour des clairances de la créatinine de 99.02 ml/ min, 24.78 ml/min les concentrations $C_{\max}$ étaient respectivement 2.860 $\mu\text{g/ml}$ et 3.667 $\mu\text{g/ml}$ Il s'agit d'une considération particulièrement pertinente, car pendant le traitement (en particulier pendant de longues périodes), les reins peuvent être affectés en tant qu'effet secondaire de la gentamicine et la fonction rénale est souvent altérée. [202]

Pour l'étude de Cyril Pernod et ses collaborateurs, réalisée au niveau du CHU Desgenettes à Lyon en France, l'analyse de régression linéaire multiple effectuée sur les données de la population totale (N = 79), de la $C_{\max}$ en fonction de l'IMC, et de la créatinine s'est révélée significative dans l'analyse de variance (p = 0,001). Cependant, l'association entre $C_{\max}$ et l'IMC n'était significative que pour la population en phase rétrospective (N= 51).[210]

En résumé, notre étude n'a pas trouvé de corrélation significative entre les $C_{\max}$ de la gentamicine et l'âge des patients, le poids, ou la clairance de la créatinine. En revanche, une corrélation moyenne hautement significative a été constatée entre les $C_{\max}$ de la gentamicine et les doses journalières administrées. Il est important de prendre en compte les résultats d'autres études qui ont montré l'importance de l'optimisation des doses de gentamicine, en particulier en utilisant des doses de charge basées sur le poids et en

surveillant régulièrement les concentrations plasmatiques pour éviter les concentrations sous-thérapeutiques ou toxiques.

VI.4.7.4. Corrélation entre les $C_{\max}$ /CMI de la gentamicine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

L'étude de la corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ /CMI de la gentamicine et le poids des patients, a révélé une corrélation négative très faible non significative ($R = -0,152$, p -value = $0,656$) (Tableau 53).

De même, l'étude de la corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ /CMI de la gentamicine et la clairance de la créatinine des patients, a révélé une corrélation négative faible ($R = -0,278$, p -value = $0,437$) (Tableau 54).

VI.4.8. Interventions pharmaceutiques :

VI.4.8.1. Problèmes et intervention pharmaceutiques proposées :

En analysant les résultats des C_0 et $C_{\max}$ de la gentamicine de chaque patient, et en prenant en considération leurs particularités physiopathologiques, leurs paramètres biologiques notamment la clairance de la créatinine, des rapports ont été adressés aux cliniciens précisant les problèmes pharmaceutiques qui peuvent conduire à l'échec thérapeutique.

Une analyse statistique a été faite pour décrire le taux des problèmes pharmaceutiques liés à la thérapeutique par la gentamicine, recensés au niveau des différents services. Il s'agit principalement : (Figure 78)

- Des posologies non adéquates, infra-thérapeutique chez 32 % des cas et supra thérapeutiques dans 3 % des cas, Cela a été confirmé par les études de corrélation qui ont montré que ces posologies n'ont pas été individualisées selon les particularités physiopathologiques des patients (poids, clairance de la créatinine...).

- L'administration de la gentamicine par une voie d'administration inappropriée à l'usage hospitalier dans le traitement de certaines pathologies comme le sepsis et les bactériémies et autres.
- Modalités d'administration inadéquates qui a donné des sous dosage dans certains cas.
- Apparition d'effet secondaire principalement une insuffisance rénale sévère chez deux cas.

Les rapports adressés aux cliniciens ont proposé des solutions pharmaceutiques pour améliorer la prise en charge individualisée des patients.

Des recommandations de suivi thérapeutique régulier et d'adaptation posologique ont été proposées respectivement dans 35 % et 38 % des cas.

Des changements de voie d'administration ont été suggérés dans 20 % des cas, ainsi que l'optimisation des modalités d'administration dans 4 % des cas. Dans les deux cas de développement d'une insuffisance rénale sévère, l'arrêt de la thérapie par la gentamicine a été proposé (Figure 79).

VI.4.8.2. Devenir et Impact de l'application des interventions pharmaceutiques :

Dans uniquement 41 % des cas, les médecins ont pris en considération nos recommandations que nous avons formulées, et des modifications ont été faites dans le système de prescription de la gentamicine.

- Changement de la voie d'administration IM vers la perfusion IV dans 5 situations cliniques : deux cas de sepsis, deux cas de complication du pied diabétique et un cas d'infection de la plaie après intervention chirurgicale. (Figure 82)
- Des adaptations posologiques ont été faites par les cliniciens pour 8 patients, en prenant en considérations nos propositions.

Suite à ces modifications, l'objectif thérapeutique a été atteint dans 66,6 % des cas, dont 44,4 % ont atteint l'objectif spécifique d'un rapport $C_{\max}/CMI$ compris entre 8 et 10. (Figure 85)

Les analyses de corrélation bivariée ont révélé des associations intéressantes. L'analyse de la corrélation bivariée entre les nouveaux ratios $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine obtenus après adaptation posologique et le poids des patients a révélé une corrélation négative forte entre ces variables avec un coefficient de corrélation (R) de -0,949. Cette forte corrélation indique une relation inverse significative entre les ratios $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine et le poids des patients. Cependant, il est important de noter que la valeur de la p-value (0,051) ne permet pas d'atteindre un seuil de signification conventionnel de 0,05. (Tableau 59)

L'analyse de corrélation bivariée entre les $C_{\max}$ de la gentamicine après adaptation posologique et la clairance de la créatinine des patients a révélé une corrélation positive forte avec une signification statistique établie (coefficient de corrélation de Spearman de 0,857, p-value = 0,014). (Tableau 61)

L'analyse de corrélation entre les nouveaux ratios $C_{\max}/CMI$ de la gentamicine après adaptation posologique et la clairance de la créatinine des patients a montré une corrélation négative forte et significative (coefficient de corrélation de Spearman = -0,913, p-value = 0,047). (Tableau 60)

Ces résultats renforcent la pertinence clinique de l'adaptation posologique de la gentamicine en tenant compte du poids et de la clairance de la créatinine des patients.

L'impact clinique de notre étude a été bénéfique, en contribuant à réduire les problèmes pharmaceutiques liés à l'utilisation de la gentamicine et à améliorer la prise en charge thérapeutique des patients. En proposant des recommandations et en observant que certaines d'entre elles ont été mises en œuvre par les cliniciens, nous avons contribué à optimiser l'efficacité et la sécurité de l'utilisation de la gentamicine.

Il est important de continuer à promouvoir une approche individualisée de la prescription de la gentamicine, en tenant compte des particularités physiopathologiques des patients, telles que le poids, la clairance de la créatinine et les caractéristiques de la

pathologie traitée. La surveillance régulière des concentrations plasmatiques de la gentamicine et l'évaluation de la réponse thérapeutique sont également essentielles pour garantir des résultats cliniques optimaux et minimiser les risques d'effets indésirables.

En poursuivant notre recherche et en partageant les résultats avec la communauté médicale, nous contribuons à l'amélioration continue de la prise en charge des patients traités par la gentamicine, en tenant compte de leurs caractéristiques individuelles et en évitant les problèmes pharmaceutiques susceptibles d'entraîner un échec thérapeutique.

VI.5. Discussion des données relatives à la vancomycine :

VI.5.1. Données épidémiologiques des patients sous vancomycine :

25 patients ont été traités par la vancomycine, et répondant à nos critères d'inclusion et de non inclusion.

Une prédominance masculine a été notée avec un pourcentage de 56 %, et un Sexe ratio de 1.273.

L'âge des patients traités par la vancomycine variaient de 18 à 84 ans, avec une moyenne de $51,40 \pm 23,134$ ans et une médiane de 49 ans (Tableau 62).

Les tranches d'âge des patients comprises entre 15 à 30 ans et plus de 75 ans représentaient 28 % chacun. Les autres catégories représentaient 64 % dont 20 % sont âgés entre 45 et 60 ans (Figure 89).

Durant leur hospitalisation, les patients sous vancomycine ont présenté un poids compris entre 50 et 92 Kg avec une moyenne de $67,44 \pm 13,51$ Kg (Tableau 63).

Nos résultats abondent dans le sens de trois études publiées entre 2011 et 2019 et se rapprochent de celles observés dans une étude française menée en 2020. Ci-dessous un tableau de comparaison de l'âge moyen, ainsi que le poids moyen des patients sous vancomycine entre différentes études récentes, et ceux obtenus avec la nôtre.

Tableau 106: Comparaison de l'Age moyen et le poids moyen des patients sous vancomycine entre différentes études

Auteurs et lieu de l'étude	Année	Age	Poids
Evan C. Clemens. USA [216]	2011	52.45 ± 15.45 ans (18 -89)	-
Stijn. Blot et al. Australie [217]	2014	58 ans (45 – 66 ans)	70 Kg (61 – 85)
Fatima Khalifa Al-Sulait et al. Qatar [218]	2019	42.05 ± 17.02 ans	71.55 Kg
Nicolas Perin et al. France [219]	2020	67 ans (59–75 ans)	74 Kg (63–86 Kg)
Notre étude	2023	51,40 ± 23,134 18 à 84 ans.	67.44 ± 13.51 Kg. 50 et 92 Kg

Il est possible de constater que l'âge moyen des patients traités par la vancomycine varie d'une étude à l'autre, allant de 42,05 ans à 67 ans, avec des poids moyens compris entre 70 kg et 74 kg. Nos résultats s'alignent avec une moyenne d'âge de 51,40 ans et un poids moyen de 67,44 kg, ce qui est cohérent avec les données antérieures.

Dans notre échantillon de 25 patients, la majorité des cas (62,4 %) ont été hospitalisés au CHU IBN SINA d'Annaba, principalement dans les services de cardiologie et de brûlés (20,8 % chacun), suivi du service de réanimation médicale (12,5 %) et du service d'endocrinologie (8,3 %). Environ 29,2 % des patients étaient hospitalisés au CHU BENBADIS de Constantine, principalement dans le service de réanimation médicale (29,2 %), suivi des services des brûlés (12,5 % chacun) et des maladies infectieuses (4,2 %). Enfin, 8,4 % des patients étaient hospitalisés au CHU IBN ROCHD d'Annaba, principalement dans le service de traumatologie et les urgences chirurgicales (Figure 90).

Les motifs d'hospitalisation de nos patients étaient diversifiés, avec plus de 33 % des cas liés à des brûlures, 25 % au service de réanimation médicale pour des endocardites infectieuses et des polytraumatismes. Les autres motifs d'hospitalisation comprenaient des complications du pied diabétique, des pyothorax et d'autres affections (Figure 91).

Ces services ont coopéré et ont accepté de participer à l'étude, permettant ainsi aux patients de bénéficier du suivi thérapeutique de la vancomycine.

La durée moyenne d'hospitalisation était de $27,88 \pm 10,89$ jours, avec une médiane de 25 jours et des extrêmes allant de 14 jours à 60 jours (Tableau 64).

Dans l'étude de Fatima Khalifa Al-Sulaiti réalisée dans 3 centres hospitaliers à Qatar, les patients traités par la vancomycine étaient hospitalisés dans différentes unités à savoir : l'unité de soins intensifs 60 %, la réanimation médicale 31.4 %, l'unité des Brulés 5.7 %, la chirurgie 25.7 % et l'unité d'orthopédie 10 %. [218]

Ces informations sur les sites d'hospitalisation et les motifs d'admission sont importants pour comprendre le contexte clinique dans lequel la vancomycine a été utilisée et pour évaluer l'applicabilité des résultats de l'étude à d'autres contextes cliniques similaires.

VI.5.2. Données pathologiques des patients sous vancomycine :

Parmi les 25 patients, 56 % (14 patients) présentaient des pathologies sous-jacentes, à savoir : l'hypertension artérielle (36 %), le diabète (30.6 %), des dyslipidémies (22.2 %), et à des pourcentages plus faibles : les dysthyroïdies, l'AVC ischémique, la thrombose, et l'anémie (Figure 92).

Les patients traités par la vancomycine recevaient également d'autres traitements pour leurs pathologies causant leur hospitalisation et pour leurs pathologies sous-jacentes.

Le paracétamol injectable et l'oméprazole étaient les traitements les plus prescrits avec la vancomycine soit respectivement dans 28.2 % et 21.2 % des cas, suivi de l'héparine (16.5 %). Les autres traitements étaient : le traitement de l'HTA principalement par les différentes classes d'antihypertenseurs (15.3 %), le traitement du diabète par la Metformine (10.6 % des cas) et l'insuline (3.5 %) (Figure 93).

Dans l'échantillon sous vancomycine, 48.1 % des cas ont subi une intervention chirurgicale. 40.7 % présentaient une insuffisance rénale comme facteur de risque. Deux cas d'insuffisance cardiaque et un cas d'instabilité hémodynamique étaient présents (Figure 94).

Dans l'étude de Perin Nicolas et ses collaborateurs, réalisée au niveau du CHU Nîmes en France en 2020, les patients sous vancomycine présentaient des pathologies et des comorbidités au moment de leur hospitalisation avec des pourcentages différents. Ces pathologies étaient principalement : de l'hypertension artérielle 30 %, le Diabète sucré 19 %, de la coronaropathie 10 %, de l'insuffisance Cardiaque 7 % , de la cirrhose hépatique 4 % et des cancers dans 6 % des cas. Quant aux traitements administrés, c'étaient des inhibiteurs de l'enzyme de conversion chez 20 % des patients, des ARA II chez 10 %, Des diurétiques chez 20%, des AINS chez 9 % et de la Chimiothérapie dans 4 % des cas. [219]

Dans l'étude de Evan C. Clemens réalisée au niveau de plusieurs centres hospitalier en USA en 2011, les patients hospitalisés ont présenté des co-morbidités comme : le diabète, dysfonction hépatique, AVC, insuffisance cardiaque. [216]

VI.5.3. Données bactériologiques :

Chez nos patients, la vancomycine était principalement utilisée à des fins curatives, ce qui a été documenté dans 92 % des cas (Figure 95). Cela signifie que la prescription de vancomycine était basée sur des informations cliniques spécifiques, telles que des résultats de tests diagnostiques microbiologiques, qui ont confirmé la présence d'une infection bactérienne nécessitant un traitement ciblé.

Seulement 4 % des cas étaient des prescriptions empiriques, ce qui signifie que la vancomycine a été initialement administrée en l'absence de résultats de tests ou d'indications claires, mais en raison d'une suspicion d'infection grave nécessitant une couverture antibiotique à large spectre.

Il est important de noter que l'utilisation de la vancomycine à des fins curatives est courante dans le traitement des infections causées par des bactéries résistantes à d'autres antibiotiques. Cependant, la prescription empirique de la vancomycine est généralement réservée aux cas où il existe un risque élevé d'infection grave et où les résultats des tests microbiologiques ne sont pas immédiatement disponibles.

La vancomycine a été utilisée chez nos patients pour le traitement du sepsis dans 52 % des cas, suivi des endocardites infectieuses (16,0 %) et dans une moindre mesure des infections broncho-pulmonaires, des pyothorax et d'autres infections (Figure 96).

Dans l'étude de Fatima Khalifa Al-Sulaiti réalisée à Qatar, la vancomycine a été administrée de manière empirique dans 45.7 % des cas, et après une identification bactériologique dans 54.3 % des cas. Cette approche a été utilisée pour traiter plusieurs types d'infections, notamment : des Bactériémies chez 11.4 % des patients, des infections cutanées et des tissus mous chez 13.3 % des cas, des infections suites à des brûlures chez 17.1 % des cas, Sepsis et choc septique chez 20 % des cas, des infection respiratoires basses dans 20 % des cas, des endocardites Infectieuses chez 2.9 % des patients, et enfin des infection Intra-abdominal dans 8.6 % des patients inclus dans cette étude.[218]

Ces résultats soulignent la diversité des indications de la vancomycine et son utilisation dans un large éventail d'infections graves. Cependant, il est important de noter que l'administration empirique de vancomycine peut être associée à une utilisation inappropriée d'antibiotiques et à l'émergence de la résistance bactérienne. Par conséquent, une approche plus ciblée basée sur l'identification bactériologique peut être préférable dans la gestion des infections, permettant ainsi une utilisation plus rationnelle de la vancomycine et une réduction des risques associés.

Dans l'étude d'Evan C. Clemens réalisée dans plusieurs centres en USA en 2011, les patients ont été traités par la vancomycine pour des différents types d'infections Principalement, il s'agissait de bactériémie suite à des brûlures, des cathéters intravasculaires. Également pour des endocardites infectieuses et des infections respiratoires compliquées. [216]

24 patients ont bénéficié d'un prélèvement bactériologique, principalement des hémocultures chez 87.5 % des patients et des prélèvements de pus chez plus de 12 % (Figure 97). Ces prélèvements avaient pour objectif d'identifier les germes pathogènes présents et de déterminer leur sensibilité à la vancomycine. Les résultats ont révélé que les germes identifiés étaient sensibles à cet antibiotique.

Les CMI ont été identifiées chez 23 patients soit dans 92 % des cas. Pour les germes isolés, Il s'agissait principalement des souches de *Staphylocoque aureus* SARM (91.3 %) avec des CMI de 1 mg/l, 1.5 mg/l et de 2 mg/l, Des souches de *Streptocoque* (4.3 %) avec des CMI de 0,50 mg/l. Des souches de *Klebsiella* (4.3 %) ont été également isolées avec des CMI de 0.5 mg/l (Tableau 65).

Dans l'étude de Fatima Khalifa Al-Sulaiti réalisée à Qatar en 2019, les germes isolés étaient : SARM dans 42.1% des cas, SAMS dans 26.3 % des cas, *S. epidermidis* 21.1 % des cas, *E. faecium* 5.3 % des cas. [218]

L'étude d'Evan Clemens réalisée dans plusieurs centres en USA en 2011, a été faite sur les SARM. Les CMI de la vancomycine de ces souches ont été déterminées. Dans 3 % des cas la CMI était de 0.5 mg/l. Dans 35 % des cas , la CMI était de 1.0 mg/l, dans 52 % des cas la CMI était de 1.5 mg/l, et 10 % des cas ont présenté une CMI de 2.0 mg/l. [216]

IV.5.4. Les données biologiques :

La créatininémie moyenne de notre échantillon traité par la vancomycine était de $92,53 \pm 62,20 \mu\text{mol/l}$.

La moyenne de la clairance de la créatinine était de $95,21 \pm 49,36 \text{ ml/min}$ (Tableau 66).

Sur les 25 patients recevant la vancomycine, 14 d'entre eux avaient une fonction rénale normale (56 % des cas), 3 cas (12 %) avaient une fonction rénale légèrement diminué. 4 cas avaient une clairance de la créatinine entre 45 et 59 ml/min témoignant d'une fonction rénale diminuée, et 4 cas avec une clairance inférieure à 44 ml/min (Tableau 67).

IV.5.5. Les données sur l'antibiothérapie par la Vancomycine :

Aucun patient sous vancomycine n'a bénéficié d'une dose de charge initiale. En moyenne, les doses d'entretien de vancomycine administrées étaient de $1164 \pm 737,60 \text{ mg}$. Les doses individuelles administrées variaient entre 300 et 3000 mg.

La moyenne des doses quotidiennes de vancomycine en milligrammes par kilogramme de poids corporel était de $19,89 \pm 10.63 \text{ mg/kg}$. Les doses individuelles administrées variaient de 6 à 45,45 mg/kg (Tableau 68).

Chez 9 patients soit 36 % des cas, la dose de vancomycine administrée était de 1000 mg/j, chez 4 patients (16 %) étaient 500 mg/j, chez 8 patients était 2000 mg /j. et uniquement chez deux patients la dose administrée était supérieure à 2000 mg/j (Tableau 69).

La durée de traitement par la vancomycine était de 7 à 25 jours avec une moyenne de $15,58 \pm 5,66$ jours (Tableau 70).

La vancomycine était administrée exclusivement par perfusion IV, de manière continue dans 36 % des cas en utilisant un pousse-seringue électrique pendant 24 heures. Dans les 64 % restants, elle était administrée de manière discontinue. Parmi ces patients, 36 % recevaient une seule dose par jour, tandis que 28 % se voyaient prescrire deux prises réparties sur la journée (Figure 99).

Selon l'étude de Perin Nicolas et ses collaborateurs. réalisée au niveau du CHU Nîmes en France en 2020, les patients ont reçu la vancomycine avec une doses de charge en moyenne de 1000 mg par jour (1000–1500) et des doses d'entretiens en moyenne de 2000 mg par jour (1600–2000). [219]

Dans l'étude de Fatima Khalifa Al-Sulaiti réalisée en 2019 à Qatar, les doses de charge de la vancomycine administrée étaient en moyenne de 1000 mg, [218]

En revanche, dans l'étude de Michael Neely réalisée en 2018 en Californie, USA, la moyenne de dose de charge de la vancomycine administrée était de 2000 mg (270 – 3750 mg), et la moyenne des doses d'entretien était de 1818 mg par jour (275 – 2760 mg) [220]

Dans notre étude, la vancomycine a été associée à d'autres antibiotiques dans 92 % des cas, principalement au Métronidazole (41.5 % des cas), à la gentamicine et au Céfotaxime (17.1 %), et à la ciprofloxacine, imipénème, tienam, et céfalexine dans 4.9 % des cas (Figure 100).

Dans l'étude de Fatima Khalifa Al-Sulaiti réalisée en 2019 à Qatar, la vancomycine a été associée à d'autres antibiotiques, notamment : Beta-lactams (25.7 %), Carbapénèmes (15.4 %), Céphalosporines (25.7%), Clindamycine (5.7%), Linezolide (13.3%), Rifampicine (2.9%) [218]

VI.5.6. Dosage de la vancomycine :

VI.5.6.1. Les concentrations résiduelles C_0 :

Les concentrations résiduelles C_0 de la vancomycine ont été déterminées chez les 16 patients traités par perfusion IV lente. La moyenne des C_0 de la vancomycine était de 17,09 $\pm$ 14,40 $\mu\text{g/ml}$ (Tableau 71).

37.50 % des patients présentaient une C_0 inférieur à 10 $\mu\text{g/ml}$, tandis que 18.75 % avaient une C_0 comprise entre 10 et 15 $\mu\text{g/ml}$. Cette plage de concentrations est recommandée pour les infections moins graves telles que les infections cutanées et des tissus mous.

Seuls 2 patients présentaient une concentration initiale (C_0) comprise entre 15 et 20 $\mu\text{g/ml}$, ce qui correspond à la plage de concentrations recommandée pour les infections compliquées telles que le sepsis, l'endocardite infectieuse, l'ostéomyélite, la méningite, la pneumonie nosocomiale et les infections cutanées et des tissus mous graves causées par le *S. aureus*.

De plus, 5 patients (31,25 %) avaient une C_0 supérieure à 20 $\mu\text{g/ml}$.

Par conséquent, en fonction des types d'infection chez nos patients, les C_0 étaient inférieures à 15 $\mu\text{g/ml}$ dans 56,25 % des cas, se situaient dans la plage thérapeutique de 15 à 20 $\mu\text{g/ml}$ dans 12,5 % des cas et étaient supérieures à 20 $\mu\text{g/ml}$ dans 31,25 % des cas (Figure 102 et Tableau 72).

Dans l'étude de Fatima Khalifa Al-Sulaiti réalisée en 2019 à Qatar, la moyenne des concentrations résiduelles de la vancomycine était de 9 $\mu\text{g/ml}$ avec une médiane de 8.3 $\mu\text{g/ml}$. Ces C_0 étaient dans la fourchette thérapeutique dans uniquement 17.1 %, et hors la fourchette thérapeutique dans 82.9 % des cas. [218]

Alors dans l'étude d'Evan Clemens, réalisée dans plusieurs centres en USA en 2011, la moyenne des concentrations résiduelles inférieures à 15 mg/l était de $11.3 \pm 2.02 \text{ mg/l}$ (8.5–14.9 mg/l), et la moyenne des C_0 supérieures à 15 mg/l était de $20.0 \pm 6.9 \text{ mg/l}$ (15–60 mg/l). [216]

Selon l'étude de Michael N. Neely réalisée en 2018 à Californie, USA, les concentrations C_0 inférieures à 10 mg/l représentaient 47 % des cas, entre 10 et 15 mg/l étaient présentes chez 17 % des cas, entre 15 et 20 mg/l chez 26 % des cas, et supérieures à 20 mg/l chez 10% des cas. [220]

Enfin l'étude de Stijn. Blot et al. réalisée en 2014 en Australie ,a décrit une moyenne des concentrations résiduelles de 8.2 mg/l [5.4 - 24.1 mg/l] [217]

Ces résultats soulignent la variabilité des concentrations résiduelles de vancomycine observées dans différentes études et populations. Les concentrations hors de la fourchette thérapeutique peuvent avoir un impact sur l'efficacité et la sécurité du traitement. Il est donc important de surveiller attentivement les concentrations de vancomycine et d'ajuster les posologies pour optimiser les résultats thérapeutiques.

VI.5.6.2. Les concentrations C_{ss} :

Sur les 9 patients recevant la vancomycine par perfusion IV continue, 7 patients parmi eux (77.8 %) présentaient des C_{ss} inférieures à 20 $\mu\text{g/ml}$, un cas dans la fourchette thérapeutiques et un cas présentait un surdosage avec une C_{ss} supérieure à 40 $\mu\text{g/ml}$ (Figure 104). Ces résultats suggèrent que l'utilisation de doses initiales sous-optimales peut expliquer la majorité des patients ayant des concentrations infra-thérapeutique.

Dans l'étude de Perin Nicolas et ses collaborateurs, réalisée au niveau du CHU Nîmes en France en 2020, 51 % des patients étaient dans une fourchette sous thérapeutiques, et plus de 30 % des cas étaient supra-thérapeutique. [219]

Il est important de prendre en compte ces résultats dans la gestion clinique des patients sous vancomycine, en ajustant les doses et en surveillant régulièrement les concentrations afin d'optimiser les résultats thérapeutiques et de réduire les complications liées à une exposition inadéquate au médicament.

VI.5.6.3. AUC₂₄/CMI :

L'AUC₂₄ a été approximativement déterminée après une bonne estimation de la clairance de la vancomycine, en tenant compte de la clairance de la créatinine, les doses journalières de la vancomycine et les Concentrations résiduelles de la vancomycine.

La moyenne des AUC₂₄ calculés était de $701 \pm 502,9$ mg*h/L avec des extrêmes allant de 192 mg*h/L à 2382 mg*h/L. Alors que la moyenne des AUC₂₄/CMI était de $742,91 \pm 530,09$ mg*h/L (Tableau 75).

L'AUC₂₄/CMI était calculé pour 19 patients sur les 25 traité par la vancomycine. Deux patients uniquement ont atteint l'objectif AUC₂₄/CMI entre 400 et 600, alors 7 patients n'ont même pas atteint un AUC₂₄/CMI de 400 (Figure 105).

Dans l'étude réalisée par Fatima Khalifa Al-Sulaiti réalisée en 2019 à Qatar, la moyenne des AUC₂₄ calculés de la vancomycine était de 270 mg*h/L avec une médiane de 156.02 mg*h/L, et une moyenne du ratio AUC₂₄/CMI de 772 mg*h/L avec une médiane de 412.95 mg*h/L. [218]

Selon l'étude de Michael N. Neely menée en 2018 à Californie, USA, la moyenne des AUC₂₄ calculé de la vancomycine était de 510 mg*h/L (160 – 1050 mg*h/L). 68% des patients présentaient un ratio AUC₂₄/CMI ≥ 400 et < 800 . [220]

Il semble y avoir une discordance entre nos résultats et l'étude menée par Stijn. Blot et al en 2014 en Australie, où le ratio AUC₀₋₂₄/CMI était supérieur à > 400 dans 71.4 % des cas. [217]

Ces résultats indiquent une variabilité importante dans les valeurs d'AUC et de ratio AUC/CMI de la vancomycine entre différentes études et populations. Cette variabilité peut être due à plusieurs facteurs tels que les différences dans les protocoles de dosage, les caractéristiques des patients et les schémas posologiques utilisés.

VI.5.7. Etudes de corrélations :**VI.5.7.1. Corrélation entre les doses journalières de la vancomycine avec les différents paramètres physiologiques, biologiques et thérapeutiques :**

L'étude de la relation entre les doses journalières de la vancomycine et le poids des patients a révélé une corrélation faible et statistiquement non significative ($R = 0,256$, $p\text{-value} = 0,217$) (Tableau 76).

La vancomycine étant éliminée essentiellement par voie rénale, la clairance diminue et la demi-vie s'allonge en cas d'insuffisance rénale. Au stade d'insuffisance rénale terminale, la demi-vie d'élimination peut atteindre des valeurs de 8-9 jours. Les dosages sériques journaliers sont nécessaires pour permettre l'adaptation posologique, soit en diminuant la dose, soit en espaçant les prises. [25]

L'analyse de la relation entre les doses journalières de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients a montré une corrélation moyenne statistiquement significative ($R = 0,430$, $p\text{-value} = 0,050$) (Tableau 77). Cela suggère qu'il existe une tendance à une corrélation entre les doses administrées et la clairance rénale de la créatinine. Cependant, la signification statistique de cette corrélation reste à confirmer avec un échantillon plus important de patients.

En conclusion, il est essentiel de surveiller attentivement la fonction rénale des patients recevant de la vancomycine, car cela peut influencer l'élimination du médicament et nécessiter des ajustements de posologie pour maintenir des concentrations thérapeutiques adéquates.

VI.5.7.2. Corrélation entre les concentrations résiduelles C_0 de la vancomycine et les différents paramètres physiologiques, biologiques et thérapeutiques :

Lors de l'analyse croisée entre les concentrations résiduelles (C_0) de vancomycine et l'âge des patients, il a été constaté que 18,8% des patients âgés de 15 à 30 ans avaient des

$C_0 \leq 10 \mu\text{g/ml}$, tandis que 12,5% de ces patients présentaient des $C_0 > 20 \mu\text{g/ml}$. De plus, 12,5% des patients de plus de 75 ans avaient des $C_0 > 20 \mu\text{g/ml}$ (Tableau 78). Cependant, l'application du test exact de Fisher n'a pas révélé de corrélation significative entre les C_0 de vancomycine et l'âge des patients ($p\text{-value} = 0,448$) (Tableau 79). De même, l'étude de corrélation a montré une relation faible et non significative ($R = 0,245$, $p\text{-value} = 0,361$) (Tableau 80).

En ce qui concerne la corrélation entre les C_0 de vancomycine et le poids des patients, aucune relation significative n'a été observée ($R = -0,311$, $p\text{-value} = 0,240$) (Tableau 81). De plus, la corrélation entre les C_0 et les doses journalières de vancomycine a également révélé une relation non significative et pratiquement nulle ($R = -0,093$, $p\text{-value} = 0,732$) (Tableau 85).

Nos résultats sont cohérents avec une étude menée par Stijn. Blot et ses collaborateurs, en 2014 en Australie, qui a également montré une relation très faible et non significative entre des doses journalières de la vancomycine administrée par perfusion intermittente et les concentrations résiduelles avec un coefficient R de 0.127 et $p\text{-value}$ de 0.615. [217]

L'étude de Ferreira A réalisée au Portugal en 2021, a analysé l'influence de différents schémas thérapeutiques (doses et intervalles d'administration) sur les Concentrations plasmatiques de la vancomycine. Une administration des schémas suivants : 500 mg q12h, 1000 mg q24h, 1000 mg q12h a révélé les concentrations plasmatiques respectivement : 15.632 $\mu\text{g/ml}$, 25.547 $\mu\text{g/ml}$ et 31.263.[202]

En revanche, l'étude de la corrélation entre les C_0 de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients, a révélé une relation négative hautement significative ($R = -0,830$, $p\text{-value} = 0,0001$) (Tableau 88). Lorsque la clairance de la créatinine diminue, les concentrations résiduelles dans le sang augmentent et la vancomycine s'accumule, ce qui expose à un risque accru de toxicité. Cela est en accord avec les connaissances actuelles, car la vancomycine est principalement éliminée par les reins, et une altération de la fonction rénale peut entraîner une accumulation du médicament.

Cependant, l'étude de Stijn. Blot et al. menée en 2014 en Australie, n'a révélé aucune relation significative ($p\text{-value} = 0.233$) entre les C_0 de la vancomycine et les groupes ayant des débit de filtration glomérulaire (DFG) de 100 ml/min, DFG entre 30 et 50 ml/min et DFG entre 0 et 30 ml/min [217]

Dans une méta-analyse réalisée par Moeko Tsutsuura et ses collègues en 2021, les chercheurs ont examiné 16 études pour évaluer l'efficacité et l'innocuité des concentrations minimales de la vancomycine. Ils ont également effectué une analyse approfondie pour étudier la relation entre ces concentrations minimales et l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). Les résultats de la méta-analyse ont révélé une corrélation significative entre les concentrations minimales de vancomycine et l'incidence de l'IRA. En d'autres termes, à mesure que les concentrations minimales augmentaient, les taux d'incidence de l'IRA augmentaient également de manière significative. Plus précisément, les taux d'incidence de l'IRA étaient plus élevés chez les patients présentant des concentrations minimales de vancomycine supérieures ou égales à 15 $\mu\text{g/ml}$, et cette incidence augmentait encore davantage chez ceux ayant des concentrations minimales supérieures ou égales à 20 $\mu\text{g/ml}$.

Ces résultats suggèrent que maintenir les concentrations minimales de vancomycine en dessous de 20 $\mu\text{g/ml}$ est crucial pour minimiser le risque d'IRA. Il est donc recommandé d'adopter des stratégies visant à maintenir ces concentrations dans des limites thérapeutiques sûres et de les minimiser autant que possible pour éviter les complications associées à l'IRA.[221]

Dans l'ensemble, nos résultats indiquent qu'il n'existe pas de corrélation significative entre les concentrations résiduelles de la vancomycine et l'âge des patients, le poids des patients ou les doses journalières administrées. Cependant, une corrélation significative a été observée entre les concentrations résiduelles et la clairance de la créatinine, indiquant l'importance de surveiller attentivement la fonction rénale lors de l'administration de vancomycine.

Il est essentiel de prendre en considération ces facteurs, qui revêtent une importance cruciale pour guider la pratique clinique en matière de prescription de la vancomycine. Les cliniciens doivent être conscients de l'importance de surveiller attentivement les

concentrations minimales de vancomycine chez les patients afin de prévenir le développement d'effets secondaires et d'optimiser l'efficacité du traitement.

VI.5.7.3. Corrélation entre les concentrations C_{ss} de la vancomycine et les différents paramètres physiologiques, biologiques et thérapeutiques :

Lors de l'étude de corrélation entre les concentrations à l'état d'équilibre (C_{ss}) de vancomycine et l'âge des patients, une relation moyenne non significative a été observée ($R = 0,528$, $p\text{-value} = 0,144$). Cela signifie qu'il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre l'âge des patients et les C_{ss} de vancomycine (Tableau 89).

De même, aucune corrélation significative n'a été observée entre les C_{ss} de vancomycine et le poids des patients ($R = 0,094$, $p\text{-value} = 0,810$). Il n'y a donc pas de relation significative entre ces deux variables (Tableau 90).

Notre étude de corrélation entre les concentrations C_{ss} de vancomycine et les doses journalières administrées a montré une relation moyenne négative, mais non significative ($R = -0,401$, $p\text{-value} = 0,284$) (Tableau 92). Cela indique qu'il n'y a pas de relation claire entre les doses administrées et les concentrations résiduelles de vancomycine. Cependant, il est important de noter que cette non-corrélation non significative peut être due à plusieurs facteurs, tels que la dose initiale insuffisante de vancomycine dans notre échantillon. De plus, les caractéristiques individuelles des patients et la taille de l'échantillon peuvent également influencer cette relation. Par conséquent, il est nécessaire de mener des études supplémentaires avec des échantillons plus importants et des ajustements de dose appropriés pour mieux comprendre cette relation entre les doses administrées et les concentrations C_{ss} de vancomycine.

Dans une étude menée par Tatjana Van Der Heggen et ses collègues en 2021 à l'hôpital universitaire de Gand en Belgique, sur 112 patients adultes, les concentrations de vancomycine après le début du traitement étaient en dehors de la plage ciblée chez 68 % des patients, même si les doses initiales étaient prescrites correctement. L'atteinte des objectifs thérapeutiques n'était que de 16 % après une posologie initiale correcte, ce qui

souligne la nécessité de plusieurs ajustements posologiques chez les patients hospitalisés pour atteindre les objectifs thérapeutiques de la vancomycine.[222]

Cependant, nos résultats sont en contradiction avec une étude menée par Stijn. Blot et al. réalisée en 2014 en Australie, qui a révélé une relation moyenne hautement significative entre des doses journalières de la vancomycine administrée par perfusion continue et les concentrations résiduelles avec un coefficient R de 0.540 et p-value < 0.001, [217]

Il est important de noter que les variations dans les populations étudiées, les protocoles de traitement et les méthodes de mesure peuvent contribuer à ces résultats contradictoires. Par conséquent, davantage de recherches sont nécessaires pour mieux comprendre cette relation et clarifier les différences observées.

En ce qui concerne la corrélation entre les C_{ss} de vancomycine et la clairance de la créatinine des patients, une relation faible et non significative a été observée (R = 0,221, p-value = 0,241) (Tableau 95).

En résumé, notre étude ne démontre pas de corrélation significative entre les C_{ss} de vancomycine et l'âge des patients, le poids des patients, les doses journalières administrées ou la clairance de la créatinine. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour approfondir notre compréhension de ces relations.

VI.5.7.4. Corrélation entre le quotient AUC₂₄/CMI de la vancomycine et les différents paramètres physiopathologiques et biologiques des patients :

L'étude de la corrélation bivariée entre le quotient AUC/CMI de la vancomycine et le poids des patients n'a révélé aucune corrélation significative (un coefficient de corrélation de Pearson de 0,022, p-value de 0,928) (Tableau 96).

D'autre part, l'étude de la corrélation bivariée entre le quotient AUC/CMI de la vancomycine et la clairance de la créatinine des patients, a révélé une corrélation négative. Le coefficient de corrélation de Spearman était de -0,445, suggérant une tendance à une relation inverse entre ces variables. Cependant, la p-value de 0,056 indique que cette

corrélation n'a pas atteint un niveau de signification statistique conventionnellement accepté (généralement $p < 0,05$) (Tableau 97).

La méta-analyse réalisée par Doaa M Aljefri et ses collègues en 2019, a inclus Huit études observationnelles avec des données pour 2491 patients. Ils ont évalués la relation entre l'incidence des lésions rénales et la surveillance guidée par l'AUC par rapport à la surveillance guidée par le creux. Ils ont constaté que la surveillance guidée par l'AUC était associée à des taux d'incidence plus faibles de lésions rénales (OR, 0,68 [IC à 95 %, 0,46 à 0,99]). En revanche, la surveillance guidée par le creux, qui se concentre sur la concentration résiduelle de vancomycine à un moment précis, n'a pas montré la même association avec des taux d'incidence réduits de lésions rénales. [223]

Ces résultats renforcent davantage l'importance de la surveillance guidée par l'AUC dans la prévention des lésions rénales chez les patients traités à la vancomycine.

Bien que la méta-analyse de Doaa M Aljefri et ses collègues n'ait pas examiné directement la relation entre l'AUC/CMI et les lésions rénales, l'utilisation de l'AUC/CMI en incluant la sensibilité du pathogène, reste une approche importante pour évaluer l'efficacité de la vancomycine dans le traitement des infections, et il est crucial de surveiller attentivement cette valeur pour minimiser les risques de toxicité rénale.

VI.5.7.5. Corrélation entre le quotient AUC/CMI et les doses journalières, les C_0 , C_{ss} de la vancomycine :

La cible AUC/CMI entre 400 et 600 a été atteinte après l'administration d'une dose quotidienne moyenne de $18,46 \pm 7,58$ mg/kg. En revanche, une cible PK/PD sous-optimale ($AUC/CMI < 400$) et une cible supra-thérapeutique ($AUC/CMI > 600$) ont été obtenues après l'administration de doses journalières moyennes de $22,23 \pm 7,86$ mg/kg et $20,75 \pm 9,88$ mg/kg respectivement.

Pour approfondir l'analyse des données, un test t de Student a été réalisé. La valeur p-value résultante de 0,002 indique une différence statistiquement significative entre les moyennes du groupe $AUC/CMI < 400$ et le groupe AUC/CMI entre 400 et 600

De plus, une analyse de corrélation bivariée a été effectuée pour examiner la relation entre le rapport AUC/CMI et les doses quotidiennes de vancomycine a suggéré une faible corrélation positive statistiquement non significative (coefficient de Pearson de 0,136, p-value de 0,331) (Tableau 99)

L'étude menée par Laura Rio-No et ses collaborateurs en Espagne en 2023 a porté sur 94 patients dans un hôpital tertiaire. Les résultats ont montré que 23,4% des patients présentaient une exposition plasmatique infra-thérapeutique selon le critère PK/PD ($AUC/CMI < 400$), tandis que 44,7% atteignaient une exposition plasmatique optimale (AUC/CMI entre 400 et 600), et 31,9% présentaient une exposition plasmatique supra-thérapeutique ($AUC/CMI > 600$). L'étude a également évalué les facteurs prédictifs pour atteindre une exposition plasmatique sous-optimale et supra-thérapeutique selon le critère PK/PD. Les résultats ont montré que les patients ayant reçu une dose quotidienne totale initiale de vancomycine inférieure à 35 mg/kg/jour présentaient un risque élevé d'avoir une exposition plasmatique sous-optimale. Sur la base de ces résultats, il a été suggéré que les patients présentant ce profil particulier pourraient nécessiter une dose initiale plus élevée de vancomycine afin d'atteindre rapidement une exposition plasmatique optimale dès le début du traitement. Cette adaptation de la dose initiale pourrait contribuer à garantir que ces patients atteignent plus efficacement les niveaux thérapeutiques souhaités. [224]

Notre étude de la corrélation bivariée entre le quotient AUC/CMI et les concentrations résiduelles C_0 de vancomycine a révélé une corrélation positive et significative (Coefficient de corrélation de Spearman de 0.710, p-value égale à 0.004). Cette corrélation suggère que des concentrations résiduelles plus élevées de vancomycine sont associées à un quotient AUC/CMI plus élevé (Tableau 100).

Des concentrations résiduelles élevées de vancomycine peuvent favoriser un quotient AUC/CMI optimal, en prenant en considération la sensibilité du pathogène, ce qui est essentiel pour maximiser l'efficacité du traitement contre les infections.

L'étude menée par Clark Laura et ses collaborateurs en 2019 dans deux hôpitaux à Milwaukee et à Green Bay aux États-Unis a inclus 34 patients. Les résultats ont montré une concentration minimale moyenne (C_{min}) de vancomycine de $16,6 \pm 6,1$ mg/l et une

AUC/CMI moyenne de $588 \pm 156 \text{ mg/l} \times \text{heure}$. Le taux d'atteinte de la cible AUC/CMI de vancomycine sur 24 heures était de 91,2 %. Parmi les patients ayant une $C_{\min}$ supérieure à 9 mg/l, 100 % ont atteint des valeurs d'AUC/CMI supérieures à $400 \text{ mg/L} \times \text{heure}$, et 93,9 % étaient supérieures à $500 \text{ mg/l} \times \text{heure}$. Il existait une forte corrélation entre la $C_{\min}$ de vancomycine et l'aire sous la courbe sur 24 heures ($R^2 = 0,731$; $p < 0,001$). [225]

Une autre étude, menée par Bel Kamel Anis en 2017 sur 95 patients âgés, traités par la vancomycine par perfusion IV intermittente dans les hôpitaux gériatriques de Lyon, en France, a révélé qu'il existait une corrélation globale significative entre l'AUC₂₄ et la $C_{\min}$ de la vancomycine. Le coefficient de détermination (R^2) calculé à 0,51 indique que 51 % de la variabilité de l'AUC₂₄ peut être expliqué par la $C_{\min}$. Cela suggère que la $C_{\min}$ peut être utilisée comme un indicateur pour prédire l'AUC₂₄ requis. Plus précisément, lorsque la $C_{\min}$ de la vancomycine dépassait 15 mg/l, l'AUC₂₄ était supérieure à $400 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ dans 95 % des cas. Cela indique qu'atteindre une $C_{\min}$ supérieure à ce seuil assure une forte probabilité d'atteindre l'AUC₂₄ souhaitée. Cependant, l'étude a également observé que des valeurs d'AUC₂₄ supérieures à $400 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$ ont été trouvées dans plus de 30 % des cas. En conclusion, bien que la $C_{\min}$ de la vancomycine soit un facteur important dans la prédiction de l'AUC₂₄, l'étude de Bel Kamel Anis souligne l'existence de facteurs supplémentaires contribuant à la variabilité de l'AUC₂₄ qu'il faut prendre en compte afin d'optimiser le traitement et d'obtenir les résultats thérapeutiques souhaités. [226]

Dans le cas de l'administration de la vancomycine par perfusion IV continue, une corrélation significative et positive a également été constatée entre le quotient AUC/CMI et les concentrations à l'état d'équilibre C_{ss} . Le coefficient de corrélation de Spearman de 0,928 et la p-value de 0,023 indiquent une relation forte et significative entre ces deux variables (Tableau 101).

Cela suggère que des concentrations plus élevées de vancomycine (mesurées par les C_{ss}) lors de l'administration par perfusion IV continue sont associées à un quotient AUC/CMI plus élevé.

La corrélation positive entre le quotient AUC/CMI et les concentrations C_{ss} de la vancomycine dans le contexte de l'administration par perfusion IV continue suggère que cette méthode d'administration permet de maintenir des concentrations plasmatiques plus constantes et prévisibles. Cela peut contribuer à optimiser l'efficacité du traitement et à minimiser les fluctuations des concentrations résiduelles, ce qui peut être bénéfique pour le contrôle de l'infection.

VI.5.8. Interventions pharmaceutiques :

VI.5.8.1. Problèmes et Interventions pharmaceutiques proposées :

Les résultats des dosages de vancomycine et l'analyse des caractéristiques physiopathologiques, biologiques et bactériologiques de chaque patient ont permis d'identifier les problèmes nécessitant des interventions pharmaceutiques spécifiques et les actions à entreprendre par les cliniciens.

Dans 45 % des cas, les patients présentaient des situations cliniques critiques qui nécessitaient un monitoring thérapeutique attentif de la vancomycine.

Chez 19 % des patients, les posologies de vancomycine étaient insuffisantes pour atteindre l'efficacité thérapeutique souhaitée. En revanche, dans 23 % des cas, les concentrations de vancomycine étaient supérieures à la plage thérapeutique cible, ce qui pourrait augmenter le risque de toxicité.

Dans 10 % des cas, les modalités d'administration de la vancomycine n'étaient pas adéquates, ce qui suggère un ajustement nécessaire dans le protocole d'administration. Cependant, le choix de la vancomycine comme traitement était approprié dans tous les cas.

Une seule patiente traitée par la vancomycine a développé un effet secondaire, à savoir une thrombocytopénie sévère. Cela nécessite une attention particulière et une évaluation des options de traitement alternatives (Figure 121).

En réponse à ces problèmes identifiés, des recommandations spécifiques ont été proposées dans 16 des 25 cas traités par la vancomycine, afin d'améliorer la prise en charge individualisée des patients. Cela comprenait des recommandations : (Figure 122)

- De suivi thérapeutique régulier (45 % des cas) et d'adaptation posologique (45 % des cas) pour optimiser l'efficacité et minimiser les risques.
- D'optimisation des modalités d'administration dans 8 % des cas, telle que le passage à une administration toutes les 12 heures, qui a été suggérée pour améliorer la pharmacocinétique de la vancomycine.
- D'arrêter la thérapeutique par la vancomycine, dans le cas du patient ayant développé une thrombocytopénie sévère. Toutefois, la patiente est décédée peu de temps après en raison de la gravité de ses brûlures étendues et du développement d'une endocardite infectieuse.

Ces interventions pharmaceutiques proposées visent à optimiser l'utilisation de la vancomycine, à garantir son efficacité thérapeutique tout en minimisant les risques de toxicité et à prendre en compte les particularités de chaque patient pour une prise en charge individualisée.

VI.5.8.2. Devenirs et impact de l'application des interventions pharmaceutiques :

Les comptes rendus des résultats de dosage de la vancomycine, ainsi que les recommandations proposées, ont été transmis aux cliniciens traitants et aux médecins chefs pour examen. Dans 81 % des cas, les médecins ont pris en considération nos recommandations.

Suite à notre intervention pharmaceutique, des modifications ont été faites dans le système de prescription :

- Les médecins traitants ont accepté de changer le rythme d'administration de la vancomycine chez les 3 cas qui présentaient un surdosage, en passant de deux fois

par jour (chaque 12 h) à une fois par jour (chaque 24h), surtout que les 3 cas présentaient une fonction rénale diminuée.

→ Les cliniciens ont effectué des adaptations posologiques pour un total de 12 patients, dont 9 recevaient la vancomycine par perfusion intermittente et 3 par perfusion continue. Ces ajustements posologiques ont été effectués en tenant compte de nos recommandations.

Lorsqu'un changement de la dose ou de l'intervalle d'administration a été effectué dans les 24 heures suivant un résultat de dosage sanguin hors de la marge thérapeutique ou aux limites du ratio AUC/CMI, des nouveaux prélèvements sanguins ont été réalisés après 48h. Le but est de s'assurer que les C_0 de la vancomycine ont atteint la fourchette thérapeutique et que le but PK/PD a été obtenu pour assurer une meilleure efficacité.

Après adaptation posologique, nous avons obtenu un taux de réussite de 98.2 % avec atteinte de la cible AUC /CMI, et dans 58.33 % il y a eu l'atteinte de la cible C_0 entre 15-20 µg/ml.

L'analyse de corrélation bivariée entre les nouveaux ratios AUC/CMI ajustés et les concentrations C_0 de la vancomycine après adaptation posologique, a révélé une relation positive significative (coefficient de corrélation de Spearman de 0,650, p-value égal à 0,005).

Ces résultats démontrent l'impact positif de l'intervention pharmaceutique et des recommandations formulées sur l'optimisation de l'utilisation de la vancomycine, en assurant une meilleure efficacité du traitement tout en minimisant les risques de toxicité.

CONCLUSION

v. Conclusion :

Le recours à l'antibiothérapie est très fréquent en milieu hospitalier, et son efficacité rapide est indispensable car le pronostic vital est souvent mis en jeu. Certains antibiotiques ont été sélectionnés et réservés au traitement des infections graves, notamment la gentamicine, et la vancomycine.

La thérapeutique par ces deux antibiotiques est particulièrement complexe dans les différentes unités hospitalières, car les bactéries retrouvées sont très pathogènes, l'état des patients préoccupant et la pharmacocinétique de ces deux antibiotiques se trouve modifier et difficiles à stabiliser. Dans ces conditions, l'optimisation thérapeutique est une vraie gageure, pour assurer l'efficacité du traitement et prévenir la toxicité causée par un surdosage, ainsi que pour lutter contre la prévalence et la large diffusion des souches résistantes.

Dans notre travail et dans un premier temps, les pratiques courantes de l'utilisation de la gentamicine et de la vancomycine ont été analysées dans le but de développer une stratégie d'intervention, et pouvoir convaincre les cliniciens de l'intérêt du suivi thérapeutique de ces deux antibiotiques. Surtout que cette analyse a révélé l'usage de la même dose pour tous les patients sans prendre en considérations les paramètres physiopathologiques, biologiques et bactériologiques des patients.

Par la suite une activité de suivi thérapeutique pharmacologique a été lancée au profit des patients répondant aux critères d'inclusion, en prenant en considération leur particularités physiopathologiques, biologiques et bactériologique pour l'interprétation

CONCLUSION

des résultats des concentrations plasmatiques et la proposition de solutions pharmaceutiques à leur problèmes thérapeutiques.

Pour la gentamicine, du fait de son faible index thérapeutique, de l'importance de sa toxicité concentration-dépendante, la surveillance des concentrations plasmatiques est indispensable. Cette surveillance oblige à obtenir un pic sérique ($C_{\max}$) élevé pour l'efficacité (bactéricidie concentration-dépendante) suivi d'une faible concentration à la vallée (C_0) afin de prévenir l'accumulation.

Notre étude a révélé un taux important de sous-dosage lié à des doses initiales infra-thérapeutique, des voies d'administration inappropriées à l'usage hospitalier et des modalités d'administration inadéquates. Tous ces facteurs exposent à un échec thérapeutique, ou une augmentation de la durée d'hospitalisation.

En cas d'administration en dose unique journalière, la posologie doit être ajustée par rapport au poids idéal du patient, et par rapport à la fonction rénale, et on a recommandé de doser la créatinine plasmatique avant même l'initiation du traitement, puis tous les 2 à 3 jours.

La gentamicine a besoin également pour agir de manière optimale d'une $C_{\max}$ supérieure à la CMI. L'application dans la pratique clinique du ratio $C_{\max}/CMI \geq 8$ à 10, et de cette notion PK/PD représente un progrès significatif et donne les bases rationnelles pour améliorer le choix des doses adéquates de la gentamicine et ces modalités d'administrations en fonction des bactéries en cause et des caractéristiques pharmacocinétiques du patient, avec un espoir sérieux d'améliorer la prise en charge des patients sévères.

CONCLUSION

Quant à la vancomycine, l'administration de doses correctes ne permet pas toujours d'obtenir les concentrations plasmatiques recherchées. Pour la majorité de nos cas, nous avons identifié un sous-dosage important de la vancomycine lié toujours à l'utilisation des posologies standards et infra thérapeutique.

La concentration résiduelle (C_0) semble être le paramètre le plus précis et le plus pratique pour le monitoring de la vancomycine qui doivent être dans la fourchette thérapeutique pour éviter la sélection des mutants résistants particulièrement pour les patients ayant des infections sévères avec des fonctions rénales et paramètres cinétiques modifiés.

La détermination du quotient inhibiteur (AUC/CMI) est un bon facteur de prédiction d'efficacité de la vancomycine permettant une meilleure optimisation des schémas thérapeutique en pratique clinique et l'individualisation des posologies.

Par ailleurs, une antibiothérapie probabiliste est largement prescrite et dans ces conditions, l'optimisation PK/PD peut paraître secondaire, en fait, c'est tout le contraire. Si la prescription d'une antibiothérapie en l'absence ou en l'attente d'une documentation bactériologique, légitime dans un contexte d'urgence, reste un pari sur la nature et la sensibilité du ou des germes en fonction de l'écologie bactérienne de nos hôpitaux, de la pathologie et de l'état du patient, elle doit aussi être rapidement efficace car il existe une relation positive entre le pronostic des infections sévères et le caractère précoce et approprié de celle-ci. La connaissance des relations PK/PD de ces deux antibiotiques utilisés sera donc un atout pour gagner du temps et prévenir le rôle délétère sur le pronostic d'une antibiothérapie inadaptée. Ce qui va nous inciter à élargir cette étude sur un nombre de patients hospitalisés plus important, ce qui permettra très certainement d'obtenir des résultats statistiquement plus significatifs et plus fiables quant à l'apport de l'évaluation

CONCLUSION

des ratios C_{max}/CMI et AUC/CMI dans le suivi thérapeutique de la gentamicine et de la vancomycine.

Au terme de notre étude, Nos interventions ont permis d'augmenter le nombre de prescripteurs adhérents aux recommandations d'utilisation et de suivi de la gentamicine et de la vancomycine notamment : utilisation des doses initiales individualisée en prenant en considération le poids et la clairance de la créatinine des patients, demandes de dosage et de suivi des concentrations plasmatiques, demande d'accompagnement dans le cas d'adaptation posologique et intervention pharmaceutique. Ainsi que la mise en exergue et valorisation du rôle du pharmacien pharmacologue dans la prise en charge thérapeutique et pharmaceutique des patients ayant besoins d'une antibiothérapie efficace et sécurisée.

RECOMMANDATIONS

VII. Recommandations

VII.1. Recommandations pour l'utilisation de la Gentamicine :

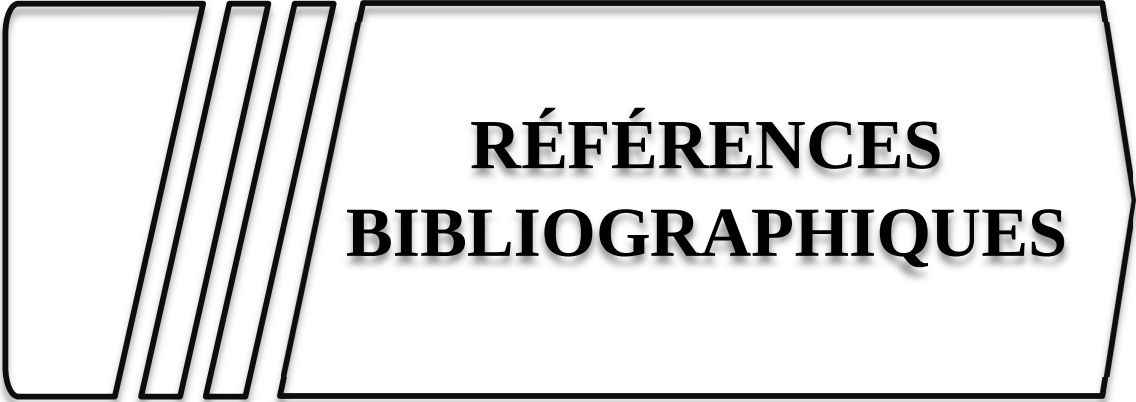
- a. **Dosage individualisé** : Il est essentiel d'adapter la posologie initiale de gentamicine en fonction du poids corporel et de la fonction rénale idéaux du patient. Cette approche assure une efficacité optimale tout en minimisant le risque de toxicité.
- b. **Surveillance thérapeutique médicamenteuse** : Une surveillance régulière des concentrations plasmatiques de gentamicine est cruciale en raison de son faible index thérapeutique et de sa toxicité concentration-dépendante. La surveillance permet d'ajuster la dose pour obtenir une concentration maximale élevée (C_{max}) pour un effet bactéricide et une faible concentration minimale (C_0) pour prévenir l'accumulation et minimiser la toxicité.
- c. **Considérez les principes PK/PD** : L'application du rapport $C_{max}/CMI \geq 8$ à 10 et le concept de pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) peuvent guider la sélection des doses et les méthodes d'administration en fonction des pathogènes bactériens spécifiques et des caractéristiques pharmacocinétiques du patient. Cette approche améliore les résultats du traitement, en particulier pour les infections graves.
- d. **Optimiser l'administration** : une sélection appropriée de la voie et du moment de l'administration de la gentamicine est cruciale. Selon l'état du patient et le site de l'infection, l'intervalle de dosage peut nécessiter un ajustement pour maintenir les niveaux thérapeutiques du médicament tout en minimisant le risque de toxicité.
- e. **Collaboration avec les pharmaciens** : la collaboration entre les cliniciens et les pharmaciens est essentielle pour assurer le respect des directives posologiques, un suivi thérapeutique approprié et des ajustements de dose individualisés.

VII. 2. Recommandations pour l'utilisation de la vancomycine :

- a. **Dosage individualisé** : Le dosage de la vancomycine doit être individualisé en fonction du poids du patient, de sa fonction rénale et d'autres facteurs pertinents. Des dosages standardisés peuvent entraîner des niveaux sous-thérapeutiques, conduisant à l'échec du traitement et au développement d'une résistance.

RECOMMANDATIONS

- b. **Surveillance thérapeutique médicamenteuse** : Une surveillance régulière des concentrations plasmatiques de vancomycine, en particulier des concentrations minimales (C_0), est cruciale pour garantir l'efficacité thérapeutique et prévenir l'émergence de souches résistantes. Des ajustements des intervalles de dosage et des quantités de dosage peuvent être effectués sur la base des concentrations surveillées.
- c. **Tenir compte du rapport AUC/CMI** : Le calcul du quotient inhibiteur (AUC/CMI) fournit un prédicteur fiable de l'efficacité de la vancomycine. La surveillance de ce rapport peut guider l'optimisation de la dose et l'individualisation des schémas thérapeutiques pour de meilleurs résultats cliniques.
- c. **Optimiser l'administration** : la voie d'administration, le temps de perfusion et l'intervalle de dosage doivent être soigneusement pris en compte pour atteindre les niveaux thérapeutiques cibles de manière cohérente. Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des infections sévères, une altération de la fonction rénale et des paramètres cinétiques.
- d. **Collaboration avec les pharmaciens** : la collaboration entre les prestataires de soins de santé et les pharmaciens est cruciale pour assurer un dosage, un suivi et une optimisation thérapeutique appropriés de la vancomycine. Les pharmaciens peuvent jouer un rôle essentiel en fournissant une expertise en pharmacocinétique de la vancomycine et en proposant des recommandations pour des stratégies de dosage individualisé, et l'intervalle posologique doivent être soigneusement pris en compte pour atteindre les niveaux thérapeutiques cibles de manière cohérente. Une attention particulière doit être portée aux patients présentant des infections sévères, une altération de la fonction rénale et des paramètres cinétiques.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

**Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la
modélisation thérapeutique.**

Dr. GHARBI MOUFIDA

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Carle S. La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! Pharmactuel 2009;Vol. 42 Supplément 2.
- [2] Keita AK, Doumbouya N, Sow MS, Konaté B, Dabo Y, Panzo DA, Keita M. Prévalence des infections nosocomiales dans deux hôpitaux de Conakry (Guinée). Santé Publique 2016;28:251–5. <https://doi.org/10.3917/spub.162.0251>.
- [3] OMS. Résistance aux antibiotiques 2020. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>.
- [4] Résistance aux antibiotiques. Inst Pasteur 2017. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/resistance-aux-antibiotiques>.
- [5] Lozniewski Alain. Résistance aux antibiotiques : Emergence et dissémination. Université de Lorraine HAL 2017.
- [6] Chirouze C, Epaulard O, Le Berre R. Maladies infectieuses et tropicales. 21^{ème} édition. Le collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales. E. Pilly 2008.
- [7] Lepelletier D, Ferréol S, Villers D, Richet H. Infections nosocomiales à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline en réanimation médicale polyvalente : facteurs de risque, morbidité et impact économique. Pathol Biol 2004;52:474–9. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2004.06.002>.
- [8] Fabry J, Nicolle L, Ducel G. Prévention des infections nosocomiales. Guide pratique. 2^e édition. Copenhague: Organisation Mondiale de la Santé (OMS); 2008.
- [9] Atif M-L, Bezzaoucha A, Mesbah S, Djellato S, Boubechou N, Bellouni R. Évolution de la prévalence des infections nosocomiales dans un centre hospitalier universitaire en Algérie (2001 à 2005). Médecine Mal Infect 2006;36:423–8.
- [10] Piednoir E, Muggeo E, Chavanet P, Talpin V, Aho LS, Portier H. Qualité de la prise en charge des infections à bactéries multirésistantes au CHU de Dijon. Médecine Mal Infect 2000;30:87–93. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(00\)88779-X](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(00)88779-X).
- [11] Girou E. Comment diminuer en pratique les infections nosocomiales en réanimation ? Réanimation 2008. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2008.01.012>.

- [12] Inserm. Infections nosocomiales: Ces microbes qu'on « attrape » à l'hôpital. Inserm Sci Pour Santé n.d. <https://www.inserm.fr/dossier/infections-nosocomiales/>.
- [13] Bergogne-Bérézin E. Les états généraux des infections nosocomiales. Antibiotiques 2009;11:190–3. <https://doi.org/10.1016/j.antib.2009.05.006>.
- [14] Jelassi ML, Benlmouden A, Lefeuvre S, Mainardi J-L, Billaud EM. Niveau de preuve pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. Therapies 2011;66:29–37. <https://doi.org/10.2515/therapie/2011005>.
- [15] Caudy C, Buxeraud J. Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique. Edition Elsevier. Masson; 2005.
- [16] Matthieu L, Kaltenbach, Richard Vistelle. Adaptation de la posologie des antibiotiques II. Les glycopeptides. Rev Fr Lab Consulte 2008.
- [17] Glatard A, Bourguignon L, Jelliffe RW, Maire P, Neely MN, Goutelle S. Influence of Renal Function Estimation on Pharmacokinetic Modeling of Vancomycin in Elderly Patients. Antimicrob Agents Chemother 2015;59:2986–94. <https://doi.org/10.1128/AAC.04132-14>.
- [18] Padoin C, Jacolot A, Nicolas P, Soreda S, Petitjean O. Apport du dosage plasmatique des aminoglycosides. Rev Fr Lab 2004;2004:27–34. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(04\)80202-6](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(04)80202-6).
- [19] Hoo GSR, Liew YX, Kwa AL-H. Optimisation of antimicrobial dosing based on pharmacokinetic and pharmacodynamic principles. Indian J Med Microbiol 2017;35:340–6. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_17_278.
- [20] Avent ML, Rogers BA, Cheng AC, Paterson DL. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. Intern Med J 2011;41:441–9. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02452.x>.
- [21] Jehl F. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des glycopeptides. Antibiotiques. Ed Elsevier Masson 2003.
- [22] Widmer N, Grouzmann E, Fayet A, Csajka C, Laurent A, Decosterd T B, Werner D, Marchetti O, Eap Chin B, Burnand B. Suivi thérapeutique des médicaments (II) la pratique clinique. Rev Med Suisse 2008.
- [23] Carricajo A, Forgeot A, Morel J, Auboyer C, Zeni F, Aubert G. Ajustement de la posologie de la vancomycine administrée en perfusion continue chez des patients de

- réanimation. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation [Internet]. 1 janv 2010;29(1):55-7<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S07507658090006406>
- [24] Gauzit R, Cohen R, Chidiac C. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable. AFSSAPS 2011.
- [25] Berny C, Boucher P, Feuillu A, Greffe J, Mialon A, Manchon M, Meley R. Dosage des médicaments Tome II. Cahier de formation en biologie médicale. N18 ; 2000.
- [26] Rybak MJ. The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin. Clin Infect Dis 2006;42:S35–9. <https://doi.org/10.1086/491712>.
- [27] Joly J. Infectiologie. Environ Santé Publique Fond Pray Paris 2003.
- [28] Cohen Y, Jacquot C. Pharmacologie. Elsevier Masson; 2011.
- [29] Khan HA, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. Asian Pac J Trop Biomed 2017;7:478–82. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.01.019>.
- [30] Stone ND, Ashraf MS, Calder J, Crnich CJ, Crossley K, Drinka PJ. Surveillance definitions of infections in long-term care facilities: revisiting the McGeer criteria. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012 Oct;33(10):965-77. doi: 10.1086/667743
- [31] Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36:309–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>.
- [32] Lorieau S. Infection nosocomiale : la survenance lors de la prise en charge hospitalière devient le critère prépondérant Mutuelle d'assurance du corps de santé français MACSF ; 2022.
- [33] Côme D, Lucie L, Blanchard H, Bernet C, Caillet-Valle E, Glorion S, Buoconore L. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, Mai-Juin 2017/2019.
- [34] Padoin C. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans le cadre des infections pulmonaires. Rev Mal Respir 2017;34:693–705. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.08.008>.

- [35] Astagneau P, L'Héritau F, Daniel F, Parneix P, Venier A-G, Malavaud S, Jarno P, Savey A, Bernet J. Reducing surgical site infection incidence through a network: results from the French ISO-RAISIN surveillance system. *J Hosp Infect* 2009;72:127–34. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2009.03.005>.
- [36] Samou Fotso, Hamel Said. Les infections nosocomiales dans le service de chirurgie « B » de l'hôpital du point G. Université du Mali. 2005.
- [37] Cremer R, Ainaud P, Le Bever H, Fahre M, Carsin H. Infections nosocomiales dans un service de brûlés. Résultats d'une enquête prospective d'un an. *Ann Fr Anesth Réanimation* 1996;15:599–607. [https://doi.org/10.1016/0750-7658\(96\)82125-3](https://doi.org/10.1016/0750-7658(96)82125-3).
- [38] Brun-Buisson C. Risques et maîtrise des infections nosocomiales en réanimation : texte d'orientation SRLF/SFAR. *Réanimation* 2005;14:463–71. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.09.003>.
- [39] Édouard A, Tadié J-M, Asehnoune K, Moine P. Particularités des polytraumatisés à l'égard des infections nosocomiales. *Réanimation* 2003;12:227–34. [https://doi.org/10.1016/S1624-0693\(03\)00047-1](https://doi.org/10.1016/S1624-0693(03)00047-1).
- [40] Amazian K, Rossello J, Castella A, Sekkat S, Terzaki S, Dhidah L, Abdelmoumène T, Fabry J. Prévalence des infections nosocomiales dans 27 hôpitaux de la région méditerranéenne. *East Mediterr J EMHJ* 2010;16.
- [41] Grimaldi A. Traité de diabétologie. 2e éd. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2009.
- [42] El Rhazi K, Elfakir S, Berraho M, Nejjar1 C, N Tachfouti . Prévalence et facteurs de risque des infections nosocomiales au CHU Hassan II de Fès (Maroc). *Rev Santé Méditerranée Orient* 2007;Vol. 13, No 1.
- [43] Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Janus N, Karie S, Deray G. Chemotherapy and renal toxicity. *Bull Cancer (Paris)* 2008;95 FMC Onco:F96-103. <https://doi.org/10.1684/bdc.2007.0544>.
- [44] Kakupa DK, Muenze PK, Byl B, Wilmet MD. Etude de la prévalence des infections nosocomiales et des facteurs associés dans les deux hopitaux universitaires de Lubumbashi, République Démocratique du Congo: cas des Cliniques Universitaires de Lubumbashi et l'Hôpital Janson Sendwe. *Pan Afr Med J* 2016;24:275. <https://doi.org/10.11604/pamj.2016.24.275.7626>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [45] Bouskraoui M, Zohair S, Soraa N, et al. Guide pratique des bactéries pathogènes.SOMIPEV. 2017.
- [46] Mascini EM, Bonten MJM. Vancomycin-resistant enterococci: consequences for therapy and infection control. Clin Microbiol Infect 2005;11:43–56. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2005.01164.x>.
- [47] Monteil H. Bacilles à Gram négatif non fermentants. EMC - Biologie médicale. 2007;2(1):1-20. https://www.lissa.fr/rep/articles/EL_S0000000006481067
- [48] Arnaud I, Blanchard H, Jarlier V. Surveillance des bactéries multirésistantes dans les établissements de santé en France. Réseau BMR-Raisin. Résultats 2011. Inst Veille Sanit 2013.
- [49] Denis François. Bactériologie médicale: techniques usuelles. 2e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2011.
- [50] Muylaert A, Maini JG. Résistances bactériennes aux antibiotiques : les mécanismes et leur « contagiosité ». Ann. Méd. Vét.2012.
- [51] Yala D, Merad A.S, Mohamedi D, Ouar Korich M N. Classification et mode d'action des antibiotiques. Médecine du Maghreb. 2001.
- [52] Wolff M, Joly-Guillou M-L, Pajot O. Les carbapénèmes. Réanimation 2009;18:S199–208. [https://doi.org/10.1016/S1624-0693\(09\)75318-6](https://doi.org/10.1016/S1624-0693(09)75318-6).
- [53] Daurel C. Lincosamides et streptogramines. EM-Consulte n.d. <https://www.em-consulte.com/article/256145/lincosamides-et-streptogramines> (accessed February 4, 2023).
- [54] Houot M, Weiss E, Groh M, Grall I, Zahar J-R. Aminoglycosides : de la théorie à la pratique. Maladies infectieuses EM-Consulte Elsevier 2014.
- [55] Bourgeois-Nicolaos N. Glycopeptides et lipopeptides. Mal Infect EM-Consulte Elsevier 2019.
- [56] Lambermont B. Coût de l'échec thérapeutique et optimisation du traitement antibiotique empirique. CHU Sart Tilman Liège 2008.
- [57] Pajot O, Regnier B. Échec de l'antibiothérapie en réanimation. Réanimation 2007;16:179–92. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2007.03.003>.
- [58] Henard S, Rabaud C. Glycopeptides. EMC - Traité Médecine AKOS 2012;7:1–5. [https://doi.org/10.1016/S1634-6939\(12\)45854-9](https://doi.org/10.1016/S1634-6939(12)45854-9).

- [59] Levine DP. Vancomycin: A History. Clin Infect Dis 2006;42:S5–12. <https://doi.org/10.1086/491709>.
- [60] Bourgeois-Nicolaos N, Guillet-Caruba C. Glycopeptides. EMC - Mal Infect 2012;9:1–10. [https://doi.org/10.1016/S1166-8598\(12\)50184-5](https://doi.org/10.1016/S1166-8598(12)50184-5).
- [61] Kahne D, Leimkuhler C, Lu W, Walsh C. Glycopeptide and Lipoglycopeptide Antibiotics. Chem Rev 2005;105:425–48. <https://doi.org/10.1021/cr030103a>.
- [62] Belahreche K. Le suivi thérapeutique de la vancomycine en milieu hospitalier. HAL. Université de Lorraine, 2014.
- [63] Belissa E, Nino C, Bernard M, Henriët T, Boccadifuoco G, Planas V. Etudes de compatibilité en solution entre la vancomycine et un aminoside : cas des mélanges vancomycine/gentamicine et vancomycine/amikacine. Assist Publique Hopitaux Paris 2012:1.
- [64] Hilal-Dandan R, Laurence L. Brunton. Goodman and Gilman's manual of pharmacology and therapeutics. 2nd ed, McGraw-Hill. 2014.
- [65] Lacarelle B, Baltasat A, Bouquet S, Venisse N. Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. Biologie médicale EM-Consulte 2007. <https://www.em-consulte.com/article/61341/suivi-therapeutique-pharmacologique-de-la-vancomyc>.
- [66] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66.
- [67] Bauer Larry A. Applied clinical pharmacokinetics. Third edition. McGraw-Hill Medical,; 2014.
- [68] Boudia F, Mekaouche FZN, Fetati H, Memou A, Djoudad K, Zerdoumi F. Adaptation posologique de la vancomycine et formules d'estimation de la fonction rénale. Néphrologie Thérapeutique 2022;18:397. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2022.07.328>.
- [69] Neely MN, Youn G, Jones B, Jelliffe RW, Drusano GL, Rodvold KA, Lodise T P. Are Vancomycin Trough Concentrations Adequate for Optimal Dosing? Antimicrob Agents Chemother 2014;58:309–16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01653-13>.

- [70] Monteiro JF, Hahn SR, Gonçalves J, Fresco P. Vancomycin therapeutic drug monitoring and population pharmacokinetic models in special patient subpopulations. *Pharmacol Res Perspect* 2018;6:e00420. <https://doi.org/10.1002/prp2.420>.
- [71] Zaugg C. Evaluation et optimisation du “Therapeutic Drug Monitoring” en néonatalogie. Université de Genève 2010.
- [72] Launay-Vacher V, Deray G. Modifications pharmacocinétiques au cours de l’insuffisance rénale. *Oncologie* 2004;6:283–6. <https://doi.org/10.1007/s10269-004-0060-5>.
- [73] Ducau M J. Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient insuffisant rénal chronique. Faculté de Pharmacie de Limoges 2022.
- [74] Lemaitre F, Antignac M, Fernandez C, Farinotti R. Adaptation de posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids La Lettre de l'Infectiologue; Tome XXXV - N° 3; 2011.
- [75] Dolton M, Hongmei Xu, Cheong E, Maitz P, Kennedy P, Gottlieb T, Buono E, McLachlan Andrew J. Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns J Int Soc Burn Inj* 2010;36:469–76. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.08.010>.
- [76] Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial Dosing Concepts and Recommendations for Critically Ill Adult Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy or Intermittent Hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009;29:562–77. <https://doi.org/10.1592/phco.29.5.562>.
- [77] Levraut J, Orban J. Pharmacocinétique des antibiotiques et épuration extrarénale continue. *Réanimation* 2005;14:519–27. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.09.006>.
- [78] Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Vancomycin Dosing in Patients on Intermittent Hemodialysis. *Semin Dial* 2011;24:50–5. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00803.x>.
- [79] Mekaouche F, Boudia F, Fetati H, Memou A, Djoudad K, Zerdoumi F. Apport du suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine en dialyse péritonéale.

- | | |
|---|-----|
| Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la modélisation thérapeutique. | 299 |
| Dr. GHARBI MOUFIDA | |

- [89] Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi Je. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *The Lancet* 1997;350:1670–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07324-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07324-8).
- [90] Roberts J A, Lipman J. Antibacterial Dosing in Intensive Care: Pharmacokinetics, Degree of Disease and Pharmacodynamics of Sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:755–73. <https://doi.org/10.2165/00003088-200645080-00001>.
- [91] Cattoir V, Leclercq R. Les entérocoques résistants aux glycopeptides. *Médecine/Sciences* 2010;26:936–42. <https://doi.org/10.1051/medsci/20102611936>.
- [92] Courvalin P. Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci. *Clin Infect Dis* 2006;42:S25–34. <https://doi.org/10.1086/491711>.
- [93] Depardieu F, Podglajen I, Leclercq R, Collatz E, Courvalin P. Modes and Modulations of Antibiotic Resistance Gene Expression. *Clin Microbiol Rev* 2007;20:79–114. <https://doi.org/10.1128/CMR.00015-06>.
- [94] Van Bambeke F, Courvalin P, Coût biologique de la résistance aux antibiotiques : vancomycine-dépendance, le prix ultime bactérien ? *Lett L'Infectiologue* 2000;Tome XV.
- [95] Howden BP, Davies JK, Johnson PDR, Stinear TP, Grayson ML. Reduced Vancomycin Susceptibility in *Staphylococcus aureus*, Including Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate Strains: Resistance Mechanisms, Laboratory Detection, and Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:99–139. <https://doi.org/10.1128/CMR.00042-09>.
- [96] Daurel C, Leclercq R. Faut-il abandonner la vancomycine ? *Arch Pédiatrie* 2010;17:S121–8. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(10\)70912-X](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(10)70912-X).
- [97] Mahabir S, Lim RY, Fitzpatrick F, Magee C, Keogan M. Oral vancomycin desensitisation to treat *Clostridium difficile* infection in a vancomycin allergic patient. *World Allergy Organ J* 2013;6:16. <https://doi.org/10.1186/1939-4551-6-16>.
- [98] Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1067–79. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03099.x>.

- [99] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan S L, Karchmer W A, Levine D P. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2011;52:e18-55. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>.
- [100] Kim S- H, Kim K- H, Kim H-B, Kim N- J, Kim E-C, Oh M-d, Choe K-W. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:192–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.00700-07>.
- [101] Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropaenic cancer patients with acute leukaemia. *Eur J Cancer Suppl* 2007;5:23–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejcsup.2007.06.004>.
- [102] Youssf M-A, Khazri H, Bouguerra C. Analyse des prescriptions de glycopeptides dans un centre hospitalier universitaire tunisien. *HYGIÈNES* 2018;Volume XXVI-N° 5.
- [103] Van Herendaël B, Jeurissen A, Tulkens PM, Vlieghe E, Verbrugghe W, Jorens PG, Ieven M. Continuous infusion of antibiotics in the critically ill: The new holy grail for beta-lactams and vancomycin? *Ann Intensive Care* 2012;2:22. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-22>.
- [104] Hutschala D, Kinstner C, Skhirdladze K, Thalhammer F, Müller M, Tschernko E. Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac surgery: continuous versus intermittent infusion. *Anesthesiology* 2009;111:356–65. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a97272>.
- [105] Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, Thomas F, Timsit JF, Similowski T, Mentec H, Mier L , Dreyfuss D. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe *Staphylococcal* infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2460–7. <https://doi.org/10.1128/aac.45.9.2460-2467.2001>.
- [106] Bouvet É. Guide d'antibiothérapie pratique. Paris: Médecine-sciences Flammarion; 2010.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [107] Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique: pour l'adaptation de posologie des médicaments. Le pharmacien hospitalier et clinicien. Elsevier; 2004.
- [108] Vandecasteele SJ, De Vriese AS, Tacconelli E. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:743–8. <https://doi.org/10.1093/jac/dks495>.
- [109] DiPiro JT, Spruill WJ, Wade WE, Blouin RA, Pruemer JM, Ducharme MP. Concepts in Clinical Pharmacokinetics, 4th Edition. *Ann Pharmacother* 2006;40:1479–1479. <https://doi.org/10.1345/aph.1H081>.
- [110] Wainee MF, Kuhn TC, Brown DL. The pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale for administering vancomycin via continuous infusion. *J Clin Pharm Ther* 2015;40:259–65. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12270>.
- [111] Vandecasteele SJ, De Vriese AS. Recent changes in vancomycin use in renal failure. *Kidney Int* 2010;77:760–4. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.35>.
- [112] Schetz M. Gestion des antibiotiques chez l'insuffisant rénal Mise au Point en Anesthésie Réanimation MAPAR 2008.
- [113] Blunden M, Zeitlin D, Ashman N, Fan SL-S. Single UK centre experience on the treatment of PD peritonitis--antibiotic levels and outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1714–9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm079>.
- [114] Li PK-T, Szeto CC, Piraino B, Bernardini J, Figueiredo AE, Gupta A, Johnson D W, Kuijper Ed J, Lye W-C. Peritoneal Dialysis-Related Infections Recommendations: 2010 Update. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2010;30:393–423. <https://doi.org/10.3747/pdi.2010.00049>.
- [115] Launay-Vacher V, Deray G, Bassilios N, Peyramond D. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. 1ère édition. Paris : Meditions International. 2002.
- [116] Fish R, Nipah R, Jones C, Finney H, Fan SLS. Intraperitoneal Vancomycin Concentrations during Peritoneal Dialysis–Associated Peritonitis: Correlation with Serum Levels. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial* 2012;32:332–8. <https://doi.org/10.3747/pdi.2010.00294>.
- [117] Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. *A*

- literature review. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:1243–55.
<https://doi.org/10.1007/s00228-012-1259-9>.
- [118] Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio J R, Levine D P. Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adults: Summary of Consensus Recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy 2009;29:1275–9.
<https://doi.org/10.1592/phco.29.11.1275>.
- [119] Luque Y, Mesnard L. Néphrotoxicité de la vancomycine : fréquence et mécanismes. Néphrologie Thérapeutique 2018;14:S133–8.
<https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.02.009>.
- [120] Wunderink RG, Cammarata SK, Oliphant TH, Kollef MH. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin in the treatment of patients with nosocomial pneumonia. Clin Ther 2003;25:980–92.
[https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(03\)80118-2](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(03)80118-2).
- [121] Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin Ototoxicity: a Reevaluation in an Era of Increasing Doses. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:483–6.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01088-08>.
- [122] Vauthey L, Uckay I, Abrassart S, Bernard L, Assal M, Ferry T, Djordjević M, Roussos C, Vaudaux P. Vancomycin-Induced DRESS Syndrome in a Female Patient. Pharmacology 2008;82:138–41. <https://doi.org/10.1159/000142729>.
- [123] CRAT. Vancomycine - Grossesse et allaitement 2020.
- [124] Troy DB, Beringer P. The Science and Practice of Pharmacy. Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- [125] Lindsay Grayson M, Cosgrove S, Crowe S, Hope W, et al. Kucers' The Use of Antibiotics | A Clinical Review of Antibacterial. 7e édition. eBook; 2017.
- [126] PubChem. Gentamicin n.d. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3467>.
- [127] Coelho Ana. Impact de recommandations écrites sur le monitoring thérapeutique (TDM) de la gentamicine et de la vancomycine en néonatalogie. Université de Genève 2011.

- [128] Résumé des Caractéristiques du Produit ANSM. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0294871.htm> (accessed February 3, 2023).
- [129] TOUMI A. Aminosides. Service Des Maladies Infectieuses CHU Fattouma Bourguiba - Monastir: 2008.
- [130] Bourguignon L, Cazaubon Y, Goutelle S, Guitton J. Suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides : amikacine, gentamicine, tobramycine. Biologie médicale 2015.
- [131] Lacarelle B, Baltasat A, Bouquet S, Venisse N. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine. Biologie médicale EM-Consulte 2007.
- [132] Filippou S, Kunrat I A, Gol'dberg L E. Pharmacokinetics of tobramycin and gentamycin and the mechanism of their elimination by the kidneys. Antibiotiki. août 2004.
- [133] Kerdoun MA, Ballouti H, Guergour Y, Guelalta H, Yamoun A, Benboudiaf S, Bouchala F. Mise en évidence de la variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle lors du traitement par gentamicine en milieu hospitalier. Batna J Med Sci 2018;5:53–6.
- [134] Saint-Marcoux F, Libert F. Éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour quelques paramètres usuels de pharmacologie-toxicologie. Ther EM-Consulte Elsevier 2016;71:405–34.
- [135] Leroux S, Zhao W, Biran V, Jacqz-Aigrain E. Posologie des antibiotiques chez le nouveau-né : variations des pratiques et comment y remédier ? Arch Pédiatrie 2016;23:966–73. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.06.002>.
- [136] Mohamed AF, Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model for Gentamicin and Its Adaptive Resistance with Predictions of Dosing Schedules in Newborn Infants. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:179–88. <https://doi.org/10.1128/AAC.00694-11>.
- [137] Triggs E, Charles B. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of gentamicin in the elderly. Clin Pharmacokinet 1999;37:331–41. <https://doi.org/10.2165/00003088-199937040-00004>.
- [138] Velissaris D, Karamouzou V, Marangos M, Pierrakos C, Karanikolas M. Pharmacokinetic Changes and Dosing Modification of Aminoglycosides in Critically

- Ill Obese Patients: A Literature Review. *J Clin Med Res* 2014;6:227–33. <https://doi.org/10.14740/jocmr1858w>.
- [139] Hodiamont CJ, Van den Broek AK, De Vroom SL, Prins JM, Mathôt RAA, Van Hest RM. Clinical Pharmacokinetics of Gentamicin in Various Patient Populations and Consequences for Optimal Dosing for Gram-Negative Infections: An Updated Review. *Clin Pharmacokinet* 2022;61:1075–94. <https://doi.org/10.1007/s40262-022-01143-0>.
- [140] Hulin A, Bourget P, Carsin H. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. *Thérapie* 2005;50:575–86.
- [141] Picho A, Mimos O, Couet W. Pharmacologie des antibiotiques en réanimation. Congrès de la Société Française d’Anesthésie et de Réanimation la SFAR 2013.
- [142] Radigan EA, Gilchrist NA, Miller MA. Management of aminoglycosides in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2010;25:327–42. <https://doi.org/10.1177/0885066610377968>.
- [143] Caruba T, Jaccoulet E. Pharmacologie et thérapeutiques. 3 édition. Elsevier Masson; 2018.
- [144] Demeshkina N, Jenner L, Westhof E, Yusupov M, Yusupova G. A new understanding of the decoding principle on the ribosome. *Nature* 2012;484:256–9. <https://doi.org/10.1038/nature10913>.
- [145] Tsai A, Uemura S, Johansson M, Puglisi EV, Marshall RA, Aitken CE, Korlach J, Ehrenberg M, Puglisi J D. The Impact of Aminoglycosides on the Dynamics of Translation Elongation. *Cell Rep* 2013;3:497–508. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.01.027>.
- [146] Association française des enseignants de chimie thérapeutique. Médicaments antibiotiques, Traité de chimie thérapeutique. Vol. 2. EM Inter; 1999.
- [147] ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Gentamicine 2012. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0294873.htm>.
- [148] Prammananan T, Sander P, Brown BA, Frischkorn K, Onyi GO, Zhang Y, Bottger EC, Wallace RJ. A single 16S ribosomal RNA substitution is responsible for resistance to amikacin and other 2-deoxystreptamine aminoglycosides in

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae*. *J Infect Dis* 1998;177:1573–81. <https://doi.org/10.1086/515328>.
- [149] ANSM. Bon usage des aminosides administrés par voie injectable : gentamicine, tobramycine, nétilmicine, amikacine 2021.
- [150] Sous comité de surveillance de l'utilisation des Antibiotiques. Guide d'utilisation de la gentamicine et de la tobramycine chez l'adulte 2016.
- [151] Boyer A, Clouzeau B, M'zali F, Kann M, Gruson-Vescovali D. Comment utiliser les aminosides en réanimation. *Réanimation* 2015;24:328–36. <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1067-1>.
- [152] Glampedakis E, Viala B, Moulin E. Guide d'antibiothérapie empirique chez l'adulte. Cent Hosp Univ Vaud CHUV 2022.
- [153] Mignaval F, Fontaine P-A, Riché A, Nowak C, Cancel D, Lemaitre F. Prédiction a priori des concentrations en gentamicine au pic : utilisation d'un outil simple et pratique. *Pathol Biol* 2011;59:79–82. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2010.07.011>.
- [154] Lebrun M. Signalisation intracellulaire et mécanismes de néphrotoxicité de la gentamicine. Univ Laval 2001.
- [155] Bourquin V. Dosage des antibiotiques en cas d'insuffisance rénale chronique. *Rev Med Suisse* 2007.
- [156] Xie J, Talaska AE, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res* 2011;281:28–37. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2011.05.008>.
- [157] Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurotol* 2000;5:3–22. <https://doi.org/10.1159/000013861>.
- [158] British Medical Association. BNF 67: British national formulary. London: BMJ Group/Pharmaceutical Press; 2014.
- [159] Plante I. Étude de la néphrotoxicité induite par l'association médicamenteuse gentamicine-amphotéricine B : effet de l'heure d'administration. Université LAVAL 2022.
- [160] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes CRAT. Gentamicine - Grossesse et allaitement 2021.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [161] Bourguignon L. Pharmacokinetic pharmacodynamic modeling and simulation methods applied to evaluation of therapeutic strategies. Université Claude Bernard - Lyon I, 2009.
- [162] Breilh D. Optimisation de l'antibiothérapie. *Pharm Hosp Clin* 2013;48:53–63. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2013.01.006>.
- [163] Badrane N, Zalagh F, Ait Daoud N, Bencheikh R, El bouazzi O. Suivi thérapeutique pharmacologique : Concepts, intérêt et modalités pratiques revue de médecine pratique. 2020; N ° 77.
- [164] Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm EM-Consulte* 2015;Vol 54.
- [165] Couderc S, Picard N. Le suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm* 2017;56:47–50. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.09.010>.
- [166] Abdessadek M, Magoul R, Amarti A, Ouezzani S, Khabbal Y. Customizing dosage drugs what contribution in therapeutic drug monitoring? *Ann Biol Clin (Paris)* 2014;72:15–24. <https://doi.org/10.1684/abc.2013.0923>.
- [167] Garraffo R, Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation* 2005;14:264–75. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.04.006>.
- [168] De Lastours V. Faut-il proposer une adaptation posologique lors d'une antibiothérapie ? *Rev Médecine Interne* 2018;39:171–7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.06.009>.
- [169] 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* 2006;15:187–92. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2006.03.011>.
- [170] Schentag J-J, Nightingale Ch. Optimisation des traitements antibactériens sur base de propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques *Médisphere*, Vol. 93, 1999. p. 21-24.
- [171] Devabhakthuni S. Antibiotic Pharmacokinetic Monitoring. *Am Soc Health-Syst Pharm* 2011.

- [172] Craig WA. State-of-the-Art Clinical Article: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Parameters: Rationale for Antibacterial Dosing of Mice and Men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1–10. <https://doi.org/10.1086/516284>.
- [173] Petrosillo N, Drapeau CM, Agrafiotis M, Falagas ME. Some current issues in the pharmacokinetics/pharmacodynamics of antimicrobials in intensive care. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:509–24.
- [174] Nicolau DP. Pharmacodynamic rationale for short-duration antibacterial therapy. *J Infect* 2002;44 Suppl A:17–23.
- [175] Lefeuvre Sandrine, Bois-Maublanc Julie, Guilhaumou Romain. Éléments de l'interprétation et du dialogue clinico-biologique pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. *Thérapies*; 2019.
- [176] Banerjee S, Narayanan M, Gould K. Monitoring aminoglycoside level. *BMJ* 2012;345:e6354. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6354>.
- [177] Mignaval F, Fontaine P-A, Riché A, Nowak C, Cancel D, Lemaitre F. Prédiction a priori des concentrations en gentamicine au pic : utilisation d'un outil simple et pratique. *EM-Consult Elsevier* 2011.
- [178] Vistelle R, Kaltenbach ML. Adaptation de la posologie des antibiotiques I. Les aminoglycosides. *Rev Fr Lab* 1998;1998:39–46. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(98\)80154-6](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(98)80154-6).
- [179] Venisse N, Boulamery A. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides. *Thérapie* 2011;66:39–44. <https://doi.org/10.2515/therapie/2011001>.
- [180] Maire P, Corvaisier S, d'Yvoire MB, Claude D, Barbaut X, Carret G, Jehl F, Thalabard J-C, Jelliffe R-W. Pharmacocinétique/pharmacodynamie clinique des antibiotiques. *ESAIM Proc.*, vol. 9, EDP Sciences; 2000, p. 1–29.
- [181] 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. *Pharm Hosp Clin* 2017;52:71–82. <https://doi.org/10.1016/j.phclin.2016.10.056>.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [182] Freeman CD, Quintiliani R, Nightingale CH. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is it necessary? *Ann Pharmacother* 1993;27:594–8. <https://doi.org/10.1177/106002809302700514>.
- [183] Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin* 2003;17:479–501. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(03\)00065-5](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(03)00065-5).
- [184] Rybak MJ. Pharmacodynamics: Relation to antimicrobial resistance. *Am J Infect Control* 2006;34:S38–45. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2006.05.227>.
- [185] Moise-Broder PA, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Schentag JJ, Forrest A, Moellering RC. Accessory gene regulator group II polymorphism in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* is predictive of failure of vancomycin therapy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2004;38:1700–5. <https://doi.org/10.1086/421092>.
- [186] Bingen E, Mariani-Kurkdjian P, Nebbad B. Comment optimiser le taux sérique de vancomycine dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* ? *Médecine Mal Infect* 2006;36:439–42. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2006.07.016>.
- [187] Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. *Biol Pharm Bull* 2003;26:876–9. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.876>.
- [188] Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;77:50–7. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.016>.
- [189] Rochon Stéphanie. Suivi thérapeutique de la vancomycine ; pour qui ? Quan ? comment. Département de Pharmacie du CSSS de LAVAL. Bulletin d'information ; Volume 12 ; N 4. Juin 2009.
- [190] Jorgensen SCJ, McIntyre M, Curran J, So M. Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring: A Cross-Sectional Survey of Canadian Hospitals. *Can J Hosp Pharm* 2023. <https://doi.org/10.4212/cjhp.3337>.
- [191] Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller B-A, Paï M-P, Wong-Beringer A, Rotschafer J-C. 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 AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm* 2020;77:835–64. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
- [192] Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The Relationship of nephrotoxicity to vancomycin trough serum concentrations in a veteran's population: a retrospective analysis. *Ann Pharmacother* 2012;46:1477–83. <https://doi.org/10.1345/aph.1R158>.
- [193] Al-Maqbali JS, Shukri ZA, Sabahi NA, AL-Riyami I, Al Alawi AM. Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and Its Association with Clinical Outcomes: A Retrospective Cohort. *J Infect Public Health* 2022;15:589–93. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.04.007>.
- [194] Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, Pogue J-M, Rybak M-J. A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2017. <https://doi.org/10.1128/AAC.01293-17>.
- [195] Van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The Clinical Significance of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration in *Staphylococcus aureus* Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;54:755–71. <https://doi.org/10.1093/cid/cir935>.
- [196] Ye Z-K, Li C, Zhai S-D. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. *PLoS ONE* 2014;9:e99044. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099044>.
- [197] Reuter SE, Stocker SL, Alffenaar J-WC, Baldelli S, Cattaneo D, Jones G, Koch Birgit CP, Kocic D, Mathew S-K, Molinaro M. Optimal Practice for Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring: Position Statement From the Anti-infectives Committee of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. *Ther Drug Monit* 2022;44:121. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000944>.

- [198] Mauliņa I, Darbiniece K, Miķelsone-Jansone L, Erts R, Bandere D, Krūmiņa A. Experience of Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in Two Multidisciplinary Hospitals in Latvia. *Medicina (Mex)* 2022;58:370. <https://doi.org/10.3390/medicina58030370>.
- [199] Sotty H. Estimation des concentrations de vancomycine par méthode Bayésienne en réanimation : comparaison de deux logiciels. Université Claude Bernard - LYON 1. 2022.
- [200] Kovačević T, Avram S, Milaković D, Špirić N, Kovačević P. Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients. *J Basic Clin Pharm* 2016;7:65–9. <https://doi.org/10.4103/0976-0105.183260>.
- [201] Martin J, Barras M, Yui NA, Kirkpatrick C, Kubler P, Norris R. Gentamicin monitoring practices in teaching hospitals – time to undertake the necessary randomised controlled trial. *J Clin Toxicol* 2012;2:146.1-146.5. <https://doi.org/10.4172/2161-0495.1000146>.
- [202] Ferreira A, Martins H, Oliveira JC, Lapa R, Vale N. PBPK Modeling and Simulation of Antibiotics Amikacin, Gentamicin, Tobramycin, and Vancomycin Used in Hospital Practice. *Life* 2021;11:1130. <https://doi.org/10.3390/life11111130>.
- [203] Coste A, Deslandes G, Jalin L, Corvec S, Caillon J, Boutoille D, Grégoire M, Bretonnière C. PK/PD targets of amikacin and gentamicin in ICU patients. *Med Mal Infect* 2020;50:709–14. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.12.003>.
- [204] Martin C, Auboyer C, Boisson M, Dupont H, Gauzit R, Kitzis M, Leone M, Lepape A, Mimoz O. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2017. *Anesth Réanimation* 2019;5:544–66. <https://doi.org/10.1016/j.anrea.2019.06.002>.
- [205] Comité provincial de gérance des antimicrobiens, des régions de la santé. Lignes directrices posologie et surveillance des aminosides. N-B 2017.
- [206] Department of Health. Aminoglycoside Dosing in Adults. State Qld 2018.
- [207] Glampedakis E, Viala B, Moulin E, Senn L, Guery B, Manuel On, Kritikos A, Greub G. Guide de l'antibiothérapie empirique chez l'adulte. Cent Hosp Univ Vaud CHUV 2022.

- [208] The Gentamicin Improvement Project Group. Gentamicin: guidelines for once daily usage in adult and pediatric settings. Royal College of Physicians of Ireland. 2018.
- [209] Hodiamont CJ, Janssen JM, de Jong MD, Mathôt RA, Juffermans NP, van Hest RM. Therapeutic Drug Monitoring of Gentamicin Peak Concentrations in Critically Ill Patients. *Ther Drug Monit* 2017;39:522–30. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000432>.
- [210] Pernod C, Lamblin A, Cividjian A, Gerome P, Pierre-François W. Use of Gentamicin for Sepsis and Septic Shock in Anaesthesia-Intensive Care Unit: A Clinical Practice Evaluation. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2020;48:399–405. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.57255>.
- [211] Roger C, Nucci B, Molinari N, Bastide S, Saissi G, Pradel G, Barbar S, Aubert C, Lloret S, Elotmani L, Polge A. Standard dosing of amikacin and gentamicin in critically ill patients results in variable and subtherapeutic concentrations. *Int J Antimicrob Agents* 2015;46:21–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2015.02.009>.
- [212] Hansen M, Christrup LL, Jarløv JO, Kampmann JP, Bonde J. Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:734–40. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2001.045006734.x>.
- [213] Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008;30:674–81. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31818b6b2f>.
- [214] Torkmani S, Ledochowski S, Wallet F, Bohé J, Piriou V, Friggeri A. Facteurs clinico-biologiques associés au risque d'échec d'un traitement par gentamicine en réanimation. *Ann Fr Anesth Réanimation* 2014;33:A205–6. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2014.07.346>.
- [215] Allou N, Charifou Y, Augustin P, Galas T, Valance D, Corradi L, Martinet Ô, Vandroux D, Allyn J. A study to evaluate the first dose of gentamicin needed to achieve a peak plasma concentration of 30 mg/l in patients hospitalized for severe sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 2016;35:1187–93. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2652-6>.

- [216] Clemens EC, Chan JD, Lynch JB, Dellit TH. Relationships between vancomycin minimum inhibitory concentration, dosing strategies, and outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011;71:408–14. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.08.002>.
- [217] Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, Kaukonen K-M, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care* 2014;18:R99. <https://doi.org/10.1186/cc13874>.
- [218] Al-Sulaiti FK, Nader AM, Saad MO, Shaukat A, Parakadavathu R, Elzubair A, Al Badriyeh, Elewa H, Awaisu A. Clinical and Pharmacokinetic Outcomes of Peak–Trough-Based Versus Trough-Based Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring Approaches: A Pragmatic Randomized Controlled Trial. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2019;44:639–52. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00551-1>.
- [219] Perin N, Roger C, Marin G, Molinari N, Evrard A, Lavigne J-P, Barbar S, Géraud Claret P, Boutin C, Muller L. Vancomycin Serum Concentration after 48 h of Administration: A 3-Years Survey in an Intensive Care Unit. *Antibiot Basel Switz* 2020;9:793. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110793>.
- [220] Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, Van Guilder M, Schumitzky A, Yamada W, Jones B, Minejima E. Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02042-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02042-17>.
- [221] Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, Enoki Y, Taguchi K, Oda K, Fuji S, Takahashi Y. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis* 2021;21:153. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05858-6>.
- [222] Van Der Heggen T, Buyle FM, Claus B, Somers A, Schelstraete P, De Paepe P, Vanhaesebrouck S, De Cock P-AJG. Vancomycin dosing and therapeutic drug

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- monitoring practices: guidelines versus real-life. *Int J Clin Pharm* 2021;43:1394–403. <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01266-7>.
- [223] Aljefri DM, Avedissian SN, Rhodes NJ, Postelnick MJ, Nguyen K, Scheetz MH. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2019;69:1881–7. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz051>.
- [224] Rio-No L, Sorli L, Arderiu-Formenti A, De Antonio M, Martorell L, Subirana I, Puig L, Alier A, Gomez-Junyent J, Pérez-Prieto D, Luque S. Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin Concentrations for the Management of Bone and Joint Infections: An Urgent Need. *Trop Med Infect Dis* 2023.
- [225] Clark L, Skrupky LP, Servais R, Brummitt CF, Dilworth TJ. Examining the Relationship Between Vancomycin Area Under the Concentration Time Curve and Serum Trough Levels in Adults With Presumed or Documented Staphylococcal Infections. *Ther Drug Monit* 2019;41:483. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000622>.
- [226] Bel Kamel A, Bourguignon L, Marcos M, Ducher M, Goutelle S. Is Trough Concentration of Vancomycin Predictive of the Area Under the Curve? A Clinical Study in Elderly Patients 2017. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000359>.



ANNEXES

ANNEXE I: Fiche du suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques

CHU DE ANNABA Dr. IBN SINA	Fiche du Suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques	N° d'enregistrement : S...../P.....
---	---	---

1. Etablissement de soin :

- Service demandeur :

- Médecin traitant :

2. Identification du patient :

- Nom/ prénom :

- Adresse/région :

- Age : Poids : Kg

- Date d'admission : Durée de séjour (jours) :

- Traité pour :

3. Type de l'infection :

- Date du début de l'infection :

- Profil bactériologique : ☐ Probabiliste ☐ Documenté

☐ Hémoculture ☐ Prélèvement sur cathéter ☐ Prélèvement de pus

☐ ECB liquide DP ☐ ECBU ☐ ECB cathéter DP

- Infection documentée microbiologiquement :

Pathogène : CMI :

- Type d'infection :

☐ Urinaire ☐ Broncho-pulmonaire ☐ Péritonéale ☐ Endocardite

☐ Septicémie ☐ Ostéoarticulaires ☐ Fièvre d'origine indéterminée

Autres :

4. L'antibiotique à doser :

☐ Vancomycine ☐ Gentamicine

- Date du début du traitement : .../.../... - Dose de charge :

- Posologie : - Voie d'administration :

- Durée préconisée du traitement :

- Dernière modification de la posologie : .../.../...

- Dernière prise le : .../.../... - Heure :

5. Examens biologiques (Date du bilan) :

Uree :	Creatinine :	Albumine :
Globule rouge :	Hémoglobine :	Globule blanc : Plaquettes :
Glycémie :	Ionogramme :	

6. Pathologie associé :

- Pathologies sous-jacentes :

- Antibiothérapie antérieure et durée :

- Co-morbidité et facteurs de risque :

☐ Insuffisance rénale ☐ Hépatopathie ☐ Insuffisance cardiaque

☐ Instabilité hémodynamique ☐ Chirurgie ☐ Autres :

7. Médicaments associés :

Medicaments associés	Posologie	Rythme d'administration

Effets indésirables :.....

8. Prélèvement :

Prélèvement effectué le ;/...../..... Avant/après injection :

Dosage effectué le :...../...../.....

C_{min} :C_{max} :

ANNEXES

ANNEXE II: Fiche d'intervention pharmaceutique

FICHE D'INTERVENTION PHARMACEUTIQUE		PROBLÈME (1 choix) :		L'association :	
Date : Nom : Prénoms : Age / D.D.V. : Sexe : Service :		1. Non-conformité aux référentiels / Contre-indication 1.1 Non-conformité au but 1.2 Non-conformité au contenu 1.3 Contre-indication 2. Indications non traitées 2.1 Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide 2.2 Indication non prise en compte après évaluation 2.3 Absence de prophylaxie ou de prévention 2.4 Indication thérapeutique ou diagnostique à écarter 3. Sous-dosage 3.1 Prescrit sans indication 3.2 Dose de traitement insuffisamment adaptée 4. Surdosage 4.1 Posologie supra thérapeutique 4.2 même principe actif prescrit plusieurs fois 5. Médicament non indiqué 5.1 Médicament prescrit sans indication justifiée 5.2 Médicament prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage 5.3 Présence pharmacologique (7 principes actifs différents de même classe thérapeutique) 6. Interactions médicamenteuses 6.1 # prise en compte 6.2 Précaution d'usage 6.3 Association déconseillée 6.4 Contre-indication 7. Effet indésirable 7.1 Non-déclaration thérapeutique 7.2 Suite à une prise plus efficace en moins de temps à efficacité équivalente 7.3 Médicament d'entretien sans indication 7.4 Médicament de diagnostic 7.5 Plus de prise non exprimée (présentation humaine et moment) 8. Traitement non reçu 8.1 Incompatibilité pharmacologique entre plusieurs médicaments 8.2 Problème d'observance 10. Médicament à risque		L'association : _____ _____ Nature du risque : _____ CAT : _____	
Prescriptions 1 - _____ 2 - _____ 3 - _____ 4 - _____ 5 - _____ 6 - _____ 7 - _____ 8 - _____ 9 - _____ 10 - _____ 11 - _____ 12 - _____ 13 - _____ 14 - _____		INTERVENTION (1 choix) : 1- Ajout / Suppression médicament 2- Arrêt 3- Substitution / Echange 4- Choix de la voie d'administration 5- Surdosage 6- Optimisation des modalités d'administration 7- Adaptation posologique RECHERCHES DE L'INTERVENTION : 1. Aucune 2. Non adaptée		L'association : _____ _____ Nature du risque : _____ CAT : _____	
		L'association : _____ _____ Nature du risque : _____ CAT : _____		L'association : _____ _____ Nature du risque : _____ CAT : _____	

ANNEXE III: Compte rendu du Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine

CHU D'ANNABA Dr. IBN SINA	Compte rendu du Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine	N° d'enregistrement : S.../P.....
------------------------------	--	--------------------------------------

1. Identification du patient :

- Nom :
- Prénom :
- Type d'infection :

2. Résultats du dosage :

Prélèvement effectuée le :/...../.....

C_{min} = $\mu\text{g/ml}$

Valeurs normale :..... $\mu\text{g/ml}$

C_{max} = $\mu\text{g/ml}$

Valeurs normale :..... $\mu\text{g/ml}$

Interprétation :

.....

Fait le :/...../.....

ANNEXE IV: Compte rendu du Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine

CHU D'ANNABA Dr. IBN SINA	Compte rendu du Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine	N° d'enregistrement : S...../P.....
------------------------------	--	--

3. Identification du patient :

- Nom :
- Prénom :
- Type d'infection :

4. Résultats du dosage :

Prélèvement effectuée le :/...../.....

$C_{\min}$ = µg/ml

Valeurs normale : µg/ml

Interprétation :

.....

ANNEXE V: Rapports de microbiologie

Impact PK/PD et CMI de la vancomycine et la gentamicine dans la modélisation thérapeutique.	321
Dr. GHARBI MOUFIDA	

ANNEXE V : Rapports de microbiologie

Rapport de Microbiologie					
Centre Hospitalo-Universitaire Dr Ibn Badis Constantine					
Service de Microbiologie					
NOM	1557	Echantillon	7700	Statut	Terminé
ID patient	1557***	Prélév.	HEMOCULTURE	Date de sta...	05/06/2017
Date de naiss...		Service Iso		Recueilli	
Méd. traitant				Méd. presc	
1 Staphylococcus aureus				Statut: Terminé	05/06/2017
1 S. aureus					
Antibiotique	CMI	Exped	Interp	Origine	
Acide fusidique	16		I		
Amikacine	>32		R		
Amoxi/Ac Clav	>4/2		R		
Ciprofloxacine	>2		R		
Clindamycine	<=0.25				
Daptomycine	<=1		S		
Dépiptage Céfoxime	>4		POS		
Erythromycine	>4				
Fosfomycine	<=32		S		
Gentamicine	>8		R		
Levofloxacine	>4		R		
Linéolide	<=2		S		
Mupirocine	<=4		S		
Nitrofurantoïne	<=32		S		
Oxacilline	>2		R		
Pénicilline	>0.25		BLAC		
Rifampicine	<=0.5		S		
Telaplanine	<=1		S		
Tétracycline	8		I		
Tobramycine	>8		R		
Triméth/Sulfa	>4/16		R		
Vancomycine	1		S		
S = Sensible N/R = Pas réponse BLAC = Données non disponibles ou médicament pas recommandé au test I = Intermédiaire ... = Pas test BLR = Beta-lactamase à spectre étendu R = Résistant POS = Positif BLAC = Beta-lactamase positif CMI = CMI (mg/l) NEG = Négatif TFG = Souche Triméth dépendante S1 = Interprétation sensible précoce S1.7 = Interprétation résistante précoce S1.7 = BLSE soupçonnés. Tests de confirmation nécessaires pour affirmer les BLSE des souches beta-lactamases. R = Beta-lactamase inducible. Appartient à la classe de souches sensibles avec des espèces connues pour avoir des beta-lactamases inducibles. peut devenir résistante à tout les antibiotiques beta-lactamiques. La surveillance des patients pendant le traitement est recommandée. Éviter les associations antibiotiques beta-lactamiques. I = Interprétation résistante rapide. Pour les tests d'hémocultures en ICR, un test beta-lactamase est recommandé pour isolats Enterococcus.					
NOM	1557	Echantillon	7700	Statut	Terminé
ID patient	1557***	Prélév.	HEMOCULTURE	Date de sta...	
Date de naiss...		Sci/Cham...	/	Recueilli	
Imprimé le 05/06/2017 13:04		Page 1 de 1		Technicien: 	

ANNEXE V : Rapports de microbiologie

Rapport de Microbiologie					
Centre Hospitalo-Universitaire Dr Ibn Badis - Constantine					
Service de Microbiologie					
NOM	atcc staph	Echantillon	7727	Statut	Terminé
ID patient	25923***	Prélév.		Date de sta...	11/06/2017
Date de naiss...		Service Iso		Recueilli	
Méd traitant				Méd. presc	
1	Staphylococcus aureus			Statut: Terminé	11/06/2017
1	S. aureus				
Antibiotique	CMI	Expert	Interp	Origine	
Acide fusidique	<=2	S			
Amikacine	16	S			
Amox/Ac Clav	<=4/2	S			
Ciprofloxacine	<=1	S			
Clindamycine	<=0.25	S			
Daptomycine	<=1	S			
Dépiptage Céfoxime	<=4	NEG			
Erythromycine	<=0.5	S			
Fosfomycine	<=32	S			
Gentamicine	<=1	S			
Lévofloxacine	<=1	S			
Linézolide	<=2	S			
Mupirocine	<=4	S			
Nitrofurantoïne	<=32	S			
Oxacilline	<=0.25	S			
Pénicilline	<=0.03	S			
Rifampicine	<=0.5	S			
Tecoplanine	<=1	S			
Tétracycline	<=1	S			
Tobramycine	<=1	S			
Triméth/Sulfa	<=1/19	S			
Vancomycine	1	S			
S	= Sensible	NR	= Pas réalisé	Blanc	= Données non disponibles, ou médicament pas recommandé ou test
I	= Intermédiaire	---	= Pas testé	SLSC	= Beta-lactamase à spectre étendu
R	= Résistant	POS	= Positif	GRAC	= Beta-lactamase positif
CR	= Résistant (high)	NEG	= Négatif	TPG	= Souche <i>Staphylococcus aureus</i> dépendante
3"	= Interprétation sensibilité préliminaire				
4"	= Interprétation résultat préliminaire				
5L7	= BLSE soupçonnées. Tests de confirmation nécessaires pour différencier les BLSE des autres beta-lactamases				
IS	= Beta-lactamase inducible. Appartient à la classe de ceux sensibles avec des espèces connues pour avoir des beta-lactamases inducibles. Seul à éviter devient résistant à tous les antibiotiques beta-lactames. La sur- des patients pendant la thérapie est recommandée. Sur les autres combinaisons antibiotiques beta-lactames				
1	= Interprétation modifiée répétée				
Pour les tests d'antibiogramme et LCR, un test beta-lactamase est recommandé pour l'espèce <i>Staphylococcus</i>					
NOM	atcc staph	Echantillon	7727	Statut	Terminé
ID patient	25923***	Prélév.		Date de sta...	
Date de naiss...		Soei/Cham...	/	Recueilli	
Imprimé le 12/06/2017 13:18		Page 1 de 1		Technicien: 	

ANNEXE VI; Fiche technique du réactif de la gentamicine

SIEMENS

Syva®

Emit® 2000 Gentamicin Plus Assay

Voir les sections ombrées
Informations mises à jour à partir de
l'édition 2008-03.



4T304UL.10DS.C

Test Gentamicine Plus

1 Application

Le test Emit® 2000 Gentamicine Plus est un test immuno-enzymatique en phase homogène, destiné à l'analyse quantitative de la gentamicine dans le sérum ou le plasma humain. Les tests Emit® 2000 ont été conçus pour être utilisés avec la plupart des analyseurs biochimiques.

2 Résumé et description du test

La surveillance des concentrations sériques de gentamicine, associée à un examen clinique soigneux, est le moyen le plus efficace d'assurer une thérapie adéquate, et ceci pour les raisons suivantes :

- Les concentrations sériques de gentamicine présentent une meilleure corrélation avec l'activité anti-bactérienne que la posologie.¹
- Une prise standard de gentamicine ne donne pas toujours une concentration sérique prévisible parce que cette dernière dépend aussi du volume de distribution du patient et de son élimination du médicament. Ces facteurs sont influencés par le mode d'administration, le volume de fluide extracellulaire, la fonction rénale et les changements physiologiques survenus durant la thérapie.^{1,2}
- La gentamicine n'est bien tolérée et n'est efficace que dans un intervalle limité de concentrations sériques.^{1,3,4}
- L'exposition à de fortes concentrations pendant une longue période peut entraîner une dégradation de la fonction rénale ou une ototoxicité.¹
- Les insuffisants rénaux doivent être surveillés de très près lorsqu'ils suivent un traitement à la gentamicine parce que la néphrotoxicité associée à la gentamicine peut s'avérer difficile à distinguer des symptômes d'une maladie rénale pré-existante. De plus, les patients dont la fonction rénale est compromise éliminent la gentamicine plus lentement que ceux dont la fonction rénale est normale.¹
- Parmi les méthodes classiques utilisées pour la surveillance des concentrations sériques de gentamicine figurent les tests immunologiques, les tests microbiologiques et les tests chromatographiques.¹⁻⁴

3 Principe

Le test Emit® 2000 est une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de composés spécifiques dans les liquides biologiques.^{5,6} 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 les sites de liaison des anticorps. L'activité enzymatique diminue lors de la liaison avec l'anticorps ; par conséquent, la concentration du médicament dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique. L'enzyme active 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 réduite que par l'enzyme d'origine bactérienne (*Leuconostoc mesenteroides*) utilisée dans le test.

4 Réactifs

REF	Description du produit	Quantité/volume
4T039UL	Test Emit® 2000 Gentamicine Plus Réactif 1 anticorps/substrat anticorps monoclonaux de souris anti-gentamicine (8,5 µg/ml), * glucose-6-phosphate (22 mM), nicotinamide adénine dinucléotide (18 mM), conservateurs, notamment de l'azide de sodium à <0,1 %, et stabilisants	28 ml
	Réactif 2 enzymatique gentamicine marquée à la glucose-6-phosphate déshydrogénase bactérien (0,46 U/ml),* tampon Tris, conservateurs, notamment de l'azide de sodium à <0,1 %, et stabilisants	14 ml

* Le titre d'anticorps et l'activité du conjugué d'enzyme peuvent varier d'un lot à l'autre.

Remarque : Les réactifs 1 et 2 sont présentés dans un même coffret. Ils ne doivent pas être échangés avec des composants de kits ayant des numéros de lots différents.

Pour usage diagnostique in vitro.

Précautions

Contient de l'azide de sodium (<0,1 %) comme conservateur. L'azide de sodium peut réagir avec les tuyaux d'évacuation en cuivre ou en plomb et former des composés explosifs. L'évacuer conformément aux réglementations locales.

Préparation et conservation des composants du test

Test Emit® 2000 Gentamicine Plus

Les réactifs du test Emit® 2000 Gentamicine Plus sont fournis prêts à l'emploi et peuvent être utilisés dès leur sortie du réfrigérateur. Ils doivent être transférés uniquement dans les récipients pour réactifs en PLASTIQUE de l'analyseur. Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, les flacons des réactifs doivent être soigneusement refermés. Faire bien attention de toujours remettre les bouchons sur leurs flacons d'origine.

Conservé verticalement les réactifs non utilisés à 2-8 °C (36-46 °F) et s'assurer que les flacons soient hermétiquement refermés. Les réactifs restent stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette s'ils sont conservés comme indiqué. Ils ne doivent être ni congelés ni exposés à des températures supérieures à 32 °C. Si les réactifs ne sont pas conservés dans les conditions requises, les performances du test peuvent en être affectées.

Les fiches de sécurité sont disponibles sur www.siemens.com/diagnostics

5 Prélèvement et préparation des échantillons

- Chaque test nécessite du sérum ou du plasma. On ne peut pas utiliser de sang total. Les anticoagulants suivants—citrate, héparine, oxalate et EDTA—ont été testés et peuvent être utilisés avec ce test. Une certaine dilution des échantillons risque de se produire lorsqu'ils sont prélevés dans des tubes contenant de l'anticoagulant citrate. L'importance de la dilution et le besoin éventuel de la corriger doivent être pris en considération lors de l'interprétation des résultats obtenus par ces échantillons.
- Le volume de l'échantillon dépend de l'instrument utilisé. Consulter le protocole approprié spécifique à l'analyseur pour les volumes spécifiques.
- Conserver le sérum ou le plasma au réfrigérateur à 2-8 °C. Maintenir cette température pendant le transport de l'échantillon. Les échantillons peuvent être conservés au réfrigérateur à une température de 2-8 °C pendant un maximum de six semaines ou au congélateur pendant un maximum de six mois.⁷
- Le moment opportun de prélèvement des échantillons après la dernière prise de médicament dépend de facteurs pharmacocinétiques : posologie, mode d'administration, administration concomitante d'autres médicaments et variations biologiques affectant le métabolisme du médicament.^{1,2}
- Des concentrations élevées d'antibiotiques β-lactam (pénicillines et céphalosporines) inactivent la gentamicine *in vivo* et *in vitro*.^{1,2} Analyser dès leur arrivée les échantillons contenant un antibiotique β-lactam en plus de la gentamicine, ou les conserver au congélateur pour éviter l'inactivation *in vitro* et une sous-évaluation des concentrations.
- Prélever un échantillon correspondant à la concentration minimale (nadir) immédiatement avant la prise suivante.¹ Pour ajuster la posologie, mesurer les concentrations maximale et minimale pendant le même intervalle entre deux doses.
- Les échantillons de sérum ou de plasma humain doivent être manipulés et évacués comme s'ils étaient potentiellement infectieux.

ANNEXE VI : Fiche technique du réactif de la gentamicine

6 Protocole opératoire

Matériel fourni

Test Emit® 2000 Gentamicine Plus

Réactif 1

Réactif 2

Matériel nécessaire mais non fourni

47209UL Calibrateurs Emit® 2000 Gentamicine Plus (0, 0,6, 2, 4, 6, 10 µg/ml)

Contrôles à concentrations multiples disponibles dans le commerce

Récipients pour réactifs en PLASTIQUE de l'analyseur

Instruments

Siemens Healthcare Diagnostics fournit des instructions pour utiliser ce coffret avec un certain nombre d'analyseurs chimiques. Contacter le Centre d'assistance technique aux États-Unis ou le représentant local Siemens pour obtenir les protocoles d'application.

Les analyseurs doivent être capables de maintenir une température de réaction constante, de pipeter les échantillons et les réactifs et de mesurer précisément les taux enzymatiques, de déterminer avec exactitude le temps de réaction et de bien mélanger les réactifs.

Calibrage

Recalibrer à chaque fois qu'un nouveau lot de réactifs est utilisé ou en fonction des résultats des contrôles (voir Contrôle de la qualité ci-dessous). Si un nouveau lot de réactifs ayant le même numéro de lot est utilisé, valider le système en testant les contrôles.

Contrôle de la qualité

- Valider l'étalonnage en dosant des contrôles à concentrations multiples. On peut trouver ceux-ci sur le marché. S'assurer que les résultats des contrôles se trouvent dans les limites acceptables définies par le laboratoire. Une fois l'étalonnage validé, doser les échantillons prélevés sur les patients.
- Suivez les exigences d'accréditation ou les réglementations gouvernementales en termes de fréquence du contrôle de qualité. Analysez au moins une fois par jour d'utilisation, deux niveaux d'un matériel de contrôle de qualité, aux concentrations connues de gentamicine. Suivez les procédures de contrôle de qualité internes du laboratoire si les résultats obtenus ne sont pas compris dans les limites acceptables.
- Consulter le manuel de l'utilisateur pour les vérifications appropriées des instruments.

Dilution d'échantillons fortement concentrés

Pour évaluer des concentrations de gentamicine au-dessus de la plage du test, les échantillons de patient contenant plus de 10 µg/ml (22 µmol/l) de gentamicine devraient être dilués avec un ou deux volumes d'eau distillée ou déionisée ou de Calibrateur 0 Emit® 2000 Gentamicine Plus. S'assurer que l'échantillon est transféré uniquement à l'aide de pipettes et de récipients en PLASTIQUE. Après dilution de l'échantillon, répéter toutes les étapes du test et multiplier les résultats par le facteur de dilution. Pour obtenir des instructions sur l'analyseur, voir la feuille de protocole appropriée.

Entretien quotidien

Consulter le manuel de l'utilisateur de l'instrument pour les instructions d'entretien.

7 Résultats

- Les résultats sont calculés automatiquement par les analyseurs. Aucune manipulation supplémentaire des résultats n'est nécessaire.
- Ce dosage utilise le modèle mathématique n° 1.
- Pour obtenir des instructions complètes, consulter le manuel de l'utilisateur et la feuille de protocole appropriés.
- Parmi les facteurs pouvant influencer la relation entre les concentrations sériques ou plasmatiques de gentamicine et la réponse clinique, se trouvent le type et la gravité de l'infection, la susceptibilité de l'organisme infectant à la gentamicine, la fonction rénale du patient, son état général et l'usage concomitant d'autres médicaments.
- La concentration sérique ou plasmatique de gentamicine dépend du temps écoulé depuis la dernière prise, du mode d'administration, de l'usage concomitant d'autres médicaments, de la condition de l'échantillon, du moment où l'échantillon a été prélevé et de variations individuelles en matière d'absorption, de distribution, de biotransformation et d'excrétion. Ces paramètres doivent être pris en considération lors de l'interprétation des résultats.^{1,2}
- Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.
- Siemens a validé l'utilisation de ces réactifs sur plusieurs analyseurs afin d'optimiser les performances du produit et répondre à ses spécifications. Les modifications apportées par l'utilisateur ne sont pas sous la responsabilité de Siemens dans la mesure où elles peuvent affecter les performances du système et les résultats des dosages. Il est de la responsabilité de l'utilisateur de valider toutes modifications apportées à ces instructions ou à l'utilisation des réactifs sur les analyseurs autres que ceux mentionnés dans les protocoles d'application Siemens ou dans la présente notice d'utilisation.

8 Limitations

- Le report du conservateur de la gentamicine dans certains réactifs de diagnostic peut perturber les résultats du test Emit® 2000 Gentamicine Plus. On peut se procurer chez Siemens des informations complètes et détaillées sur la manière d'éliminer tout report potentiel.
- Les échantillons contenant de la gentamicine ainsi que de la nétilmicine ou de la sisomicine ne peuvent pas être dosés de façon fiable par ce test (voir section 10, Caractéristiques spécifiques).
- Des concentrations élevées d'antibiotiques β-lactam (pénicillines et céphalosporines) inactivent la gentamicine *in vivo* et *in vitro* (voir section 5, Prélèvement et préparation des échantillons).

9 Valeurs escomptées

Le test Emit® 2000 Gentamicine Plus détermine avec exactitude les concentrations de gentamicine dans le sérum ou le plasma humain contenant 0,25–10 µg/ml (0,5–22 µmol/l) de gentamicine.

Bien que les concentrations optimales varient selon les indications, on a observé que des concentrations sériques maximales de gentamicine de 4–8 µg/ml (8,6–17 µmol/l) ou de 6–10 µg/ml (13–22 µmol/l) contrôlent efficacement des infections graves dues à des organismes susceptibles à la gentamicine.^{2,3} Des études indiquent que des concentrations minimales de gentamicine de 0,5–1,5 µg/ml (1,1–3,2 µmol/l) ou de 1–2 µg/ml (2,2–4,3 µmol/l) offrent généralement l'assurance que la concentration est supérieure aux concentrations minimales inhibitrices des principaux organismes sensibles à la gentamicine et que l'élimination du médicament est adéquate.^{2,3} De plus, des concentrations minimales supérieures à 2 µg/ml (4,3 µmol/l) et des concentrations maximales supérieures à 10 ou 12 µg/ml (22 ou 26 µmol/l) sont souvent associées à une dégradation de la fonction rénale et à une ototoxicité.^{2,3,4}

Remarque : Pour convertir les µg/ml en µmol/l de gentamicine, multiplier par 2,16.

Pour que le traitement soit efficace, il est possible que certains patients aient besoin de concentrations sériques en dehors de cet intervalle. Celui-ci n'est fourni qu'à titre indicatif et les résultats de chaque patient doivent être interprétés à la lumière des autres signes et symptômes cliniques (voir section 7, Résultats).

10 Caractéristiques spécifiques

Les données de cette section ont été obtenues avec l'analyseur SYVA®-30R.

Les caractéristiques de performances mentionnées ci-dessous concernent les performances de l'ensemble du système et ne doivent pas être interprétées comme inhérentes aux seuls réactifs. Les performances peuvent varier suivant les instruments utilisés.

Spécificité

Le test Emit® 2000 Gentamicine Plus mesure la concentration sérique ou plasmatique totale de gentamicine (liée et non-liée à des protéines). Les composés dont la structure chimique ou l'usage thérapeutique concomitant pourrait laisser supposer une réaction croisée possible ont été testés.

La nétilmicine et la sisomicine, des aminoglycosides dont la structure est similaire à celle de la gentamicine, présentent des réactions croisées importantes avec ce test ; cependant, ce dernier n'a pas été optimisé en vue du dosage de ces aminoglycosides. Les aminoglycosides ne sont généralement pas co-administrés en pratique clinique ; mais il se peut que plus d'un aminoglycoside soit présent lors du passage d'un traitement à un autre. Les échantillons contenant de la gentamicine ainsi que de la nétilmicine ou de la sisomicine ne peuvent pas être dosés de façon fiable par ce test.

Les composés énumérés dans le tableau 1 ne perturbent pas le test Emit® 2000 Gentamicine Plus lorsqu'ils sont testés en présence de gentamicine à 4 µg/ml. Les taux testés étaient supérieurs ou égaux aux concentrations pharmacologiques ou physiologiques maximales.

Tableau 1 — Composés ne perturbant pas le test

Composé	Concentration testée (µg/ml)	Composé	Concentration testée (µg/ml)
Amikacine	500	Pénicilline G	500*
Carbénicilline	500	Sulfaméthoxazole	600
Céfalotine	500	Tétracycline	100
Chloramphénicol	500	Tobramycine	50
Clindamycine	500	Triméthoprime	25
Erythromycine	500		

*** Équivalent à environ 833 unités/ml de pénicilline G.**

Pour obtenir des informations supplémentaires, contacter la société Siemens.

Sensibilité

Le niveau de sensibilité du test Emit® 2000 Gentamicine Plus est de 0,25 µg/ml. Ce niveau représente la plus faible concentration mesurable de gentamicine pouvant être distinguée de 0 µg/ml avec un niveau de confiance de 95 %.

Substances endogènes

Aucune perturbation cliniquement significative n'a été observée avec des échantillons auxquels on avait ajouté de l'hémoglobine à 800 mg/dl, des triglycérides à 750 mg/dl ou de la bilirubine à 30 mg/dl pour simuler des échantillons hémolysés, lipémiques ou icteriques.

2

47304UL.10DS.C

ANNEXEVI : Fiche technique du réactif de la gentamicine

Stabilité du calibrage

Des études ont montré une stabilité du calibrage d'au moins 14 jours. Le calibrage de la stabilité peut varier d'un laboratoire à l'autre en fonction des éléments suivants : manipulation des réactifs, entretien des instruments, respect des procédures de laboratoire, établissement des limites de contrôle et vérification du calibrage.

Précision

Les valeurs de précision indiquées au tableau 2 ont été obtenues en utilisant l'analyseur SYVA®-30R. La répétabilité a été déterminée en utilisant des contrôles à trois concentrations disponibles sur le marché et calculée conformément aux normes EPS-T2 du Comité national américain pour les normes de laboratoires cliniques (NCCLS). Les résultats de ces études sont résumés ci-dessous.

Tableau 2 — Répétabilité du test Emit® 2000 Gentamicine Plus avec l'analyseur SYVA®-30R

Contrôle	Nombre de dosages répétés	Valeur moyenne (µg/ml)	Ecart type (µg/ml)	Coefficient de variation (%)
Dans la série				
Faible	240	1,2	0,07	5,6
Moyenne	240	3,5	0,07	1,9
Elevé	240	7,6	0,13	1,7
Total				
Faible	240	1,2	0,08	6,7
Moyenne	240	3,5	0,10	2,7
Elevé	240	7,6	0,22	2,8

Exactitude**a. Exactitude par corrélation**

Des échantillons prélevés sur des patients recevant de la gentamicine ont été analysés à l'aide du test Emit® 2000 Gentamicine Plus avec l'analyseur SYVA®-30R et par l'immuno-dosage par polarisation de fluorescence (FPIA), puis les résultats ont été comparés. Les données sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 — Exactitude par corrélation

Emit® 2000 contre FPIA	
Pente	0,94
Intersection (µg/ml)	0,10
Moyenne (µg/ml)	
Test Emit® 2000	4,2
Autre méthode	4,3
Ecart type de l'estimation (µg/ml)	0,18
Coefficient de corrélation	0,99
Nombre d'échantillons	104

b. Exactitude par récupération

Des concentrations de gentamicine cliniquement significatives ont été ajoutées à du sérum humain frais exempt de gentamicine. Les échantillons ont été testés par dosages de cinq à l'aide de trois courbes de calibrage (N=15). Les données sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 — Exactitude par récupération

Valeur nominale (µg/ml)	Valeur moyenne (µg/ml)	CV (%)	Récupération contre valeur nominale (%)
0,8	0,86	2,1	107,6
1,8	1,93	1	107,3
2,5	2,66	1,5	106,6
3,5	3,77	2	107,6
5,5	5,98	1,5	108,7
7	7,51	2,5	107,4
8,5	8,93	1,3	105,1
Total			107,2

11 Bibliographie

1. Cipolle RJ, Zaske DE, Crossley K. Gentamicin/tobramycin: therapeutic use and serum concentration monitoring. In: Taylor WJ, Finn AL, eds. *Individualizing Drug Therapy: Practical Applications of Drug Monitoring*. New York, NY: Gross, Townsend, Frank, Inc; 1981:113-147.
2. Zaske DE. Aminoglycosides. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. 2nd ed. Spokane, Wash: Applied Therapeutics Inc; 1987: 331-381.
3. Washington JA II. In vitro testing of antimicrobial agents. In: Henry JB, ed. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 18th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1991:1268-1280.
4. Boyce EG, Lawson LA, Gibson GA, Nachamkin I. Comparison of gentamicin immunoassays using univariate and multivariate analyses. *Ther Drug Monit*. 1989;11:97-104.
5. Pincus MR, Abraham NZ Jr. Toxicology and therapeutic drug monitoring. In: Henry JB, ed. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 18th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1991:349-384.
6. Donn R, Mulberg E, Parrish R, Greenquist A. Syva® Emit® 2000 Gentamicin Assay on the SYVA®-30R biochemical system. *Clin Chem*. 1996;42(6):S219. Abstract.
7. Flynn TW, Pownall MP, Yost RL, Weaver CE, Stewart RB. Use of serum gentamicin levels in hospitalized patients. *Am J Hosp Pharm*. 1978;35:806-808.
8. Sande MA, Mandell GL. Antimicrobial agents: the aminoglycosides. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 7th ed. New York, NY: Macmillan Publishing Co; 1985:1150-1169.

ANNEXE VI : Fiche technique du réactif de la gentamicine

12 Explication des Symboles	Remarques
 Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar EXP  Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad LOT  Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote REF  Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo  Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleiddokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso  Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante EC REP  Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea  Contains sufficient for <in> tests / Inhalt ausreichend für <in> Tests / Contenu suffisant pour <in> tests / Contenido suficiente para <in> saggi / Contenido suficiente para <in> ensayos IVD  In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro  Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Límite de temperatura  Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consultar las instrucciones de uso  Non-sterile / Nicht steril / Non sterile / Non sterile / No estéril CE  CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE CONTENTS  Contents / Inhalt / Contenu / Contenido / Contenido  Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución LEVEL  Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel 2006-06_EF165	En cas de problème technique, contacter Siemens Healthcare Diagnostics : 1-800-227-8994 aux Etats-Unis 1-800-264-0063 au Canada En dehors des Etats-Unis et du Canada, contacter le Représentant local de Siemens.  Syva® et Emit® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics. © 2011 Siemens Healthcare Diagnostics Tous droits réservés. EC REP  Siemens Healthcare Diagnostics Ltd. Sir William Siemens Sq. Frimley, Camberley, UK GU16 8QD  Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE 19714 U.S.A. www.siemens.com/diagnostics  Printed in USA 2011-05 47304UL.10DS_FR_C

ANNEXE VII: Fiche technique du calibrateur du réactif de la gentamicine

SIEMENS

Syva®

Emit® 2000 Gentamicin Plus

Calibrators

Voir les sections ombrées :
Informations mises à jour à partir
de la version 2008-03.

4T914UL.9DS_C

Calibrateurs Gentamicine Plus

1 Application

Les calibrateurs Emit® 2000 Gentamicine Plus ont été conçus pour être utilisés avec le test Emit® 2000 Gentamicine Plus.

2 Description

REF	Description du produit	Quantité/Volume
47209UL	Calibrateurs Emit® 2000 Gentamicine Plus	1 flacon
0, 0.6, 2, 4, 6, 10	gentamicine, antibiotique et conservateurs	compte-gouttes de 5 ml.*
	notamment de l'azote de sodium à <0.1 %	5 flacons
	(voir les concentrations de gentamicine ci-dessous)	compte-gouttes de 2 ml

* Une plus grande quantité de calibrateur négatif est fournie.

Note : les tests Emit® 2000 Gentamicine Plus font appel à une matrice synthétique. Les matériaux dont sont dérivés les tests sont d'origine non humaine et non animale et présentent aucun danger biologique.

Les calibrateurs Emit® 2000 Gentamicine Plus contiennent les concentrations de gentamicine indiquées ci-dessous.

Calibrateur	0	0.6	2	4	6	10
Gentamicine (µg/ml)	0	0.6	2	4	6	10
Gentamicine (µmol/l)	0	1.3	4.3	8.6	13	22

Risque et sécurité
Les fiches de sécurité sont disponibles sur siemens.com/healthcare

Pour usage diagnostique *in vitro*.

Précautions
Contient de l'azote de sodium (<0.1 %) comme conservateur. L'azote de sodium peut réagir avec les tuyaux d'évacuation en cuivre ou en plomb et former des composés explosifs. L'évacuer conformément aux réglementations locales.

Remarques
Les calibrateurs sont fournis prêts à l'emploi et peuvent être utilisés dès leur sortie du réfrigérateur. Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, les flacons compte-gouttes doivent être bien refermés. Faire bien attention de toujours remettre les bouchons sur leurs flacons d'origine.
Conserver verticalement les calibrateurs non utilisés à 2-8 °C (36-46 °F), avec leurs bouchons bien refermés. Les calibrateurs restent stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette s'ils sont conservés comme indiqué. Ils ne doivent être ni congelés ni exposés à des températures supérieures à 32 °C. Si les calibrateurs ne sont pas conservés dans les conditions requises, les performances du test peuvent en être affectées.

3 Protocole opératoire

Pour les procédures, se référer à la notice d'emploi du Dosage Gentamicine Plus Emit® 2000.

4 Limitations

Les calibrateurs Emit® 2000 Gentamicine Plus ont été conçus pour être utilisés uniquement selon les modes d'emploi publiés par Siemens Healthcare Diagnostics. Il n'a pas été déterminé s'ils peuvent être utilisés avec d'autres tests.

5 Explication des Symboles

Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar

Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad

LOT Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote

REF Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Número de catálogo / Número de catálogo

Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleitdokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso

Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante

EC REP Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea

Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour <n> tests / Contenuto sufficiente per <n> saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos

IVD *In Vitro* Diagnostic Medical Device / *In-Vitro*-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic *in vitro* / Dispositivo medico-diagnostico *in vitro* / Producto sanitario para diagnóstico *in vitro*

Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura

Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulta las instrucciones de uso

Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril

CE CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE

CONTENTS Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido

Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución

LEVEL Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2015-03_EF005

En cas de problème technique, contacter Siemens Healthcare Diagnostics :
1-800-227-8994 aux Etats-Unis
1-800-264-0083 au Canada
En dehors des Etats-Unis et du Canada, contacter le Représentant local de Siemens.

Syva®, et Emit® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

Brevets U.S. N° 4,328,311; 4,220,722; 6,060,260.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tous droits réservés.

Made in USA
Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 U.S.A.
siemens.com/healthcare

EC REP Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
St William Siemens Sq.
Frimley, Camberley, UK GU16 8DQ

Global Siemens Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
siemens.com/healthcare

Printed in USA
2017-05
4T914UL.9DS_FR_C

ANNEXE VIII VIII: Fiche technique du réactif de la vancomycine

SIEMENS

Syva®

Emit® 2000 Vancomycin Assay

See shaded sections:
Updated information from
2008-04 version.



4W024UL 3DS_C

**Vancomycin Assay****1 Intended Use**

The Emit® 2000 Vancomycin Assay is a homogeneous enzyme immunoassay intended for use in the quantitative analysis of vancomycin in human serum or plasma. Measurements obtained by this assay are used in the diagnosis and treatment of vancomycin overdose and in monitoring the level of vancomycin to ensure appropriate therapy.

2 Summary and Explanation of the Test

Monitoring vancomycin concentrations in serum, along with careful clinical assessment, is the most effective means of ensuring adequate therapy for several reasons:

- Individual patients exhibit a high degree of variability in response to a given dose of vancomycin in terms of the volume of distribution and the rate of drug clearance from plasma.¹
- The risk of ototoxicity and nephrotoxicity from vancomycin is increased in patients with impaired renal function and in patients receiving concurrent aminoglycoside therapy.¹
- Patients with impaired renal or hepatic function, dialysis patients, morbidly obese patients, patients receiving concurrent aminoglycoside therapy, and pediatric or elderly patients should be monitored closely while on vancomycin therapy.¹

Methods historically used to monitor serum vancomycin concentrations are microbiological assays, immunoassays, and chromatographic assays.¹

3 Principle

The Emit® 2000 Vancomycin Assay is a homogeneous enzyme immunoassay technique used for the quantitative analysis of vancomycin in human serum or plasma.² Serum or plasma is mixed with Reagent 1, which contains vancomycin labeled with the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH). Subsequently, Reagent 2, which contains antibodies to vancomycin and the coenzyme nicotinamide adenine dinucleotide (NAD), is added. Vancomycin in the sample and vancomycin-labeled G6PDH compete for antibody binding sites. Enzyme activity decreases upon binding to the antibody, so the vancomycin concentration in the sample can be measured in terms of enzyme activity. Active enzyme converts oxidized NAD to NADH, resulting in an absorbance change that is measured spectrophotometrically. Endogenous G6PDH does not interfere because the coenzyme functions only with the bacterial (*Leuconostoc mesenteroides*) enzyme employed in the assay.

4 Reagents

REF	Product Description	Quantity/Volume
4W019UL	Emit® 2000 Vancomycin Assay Enzyme Reagent 1 Vancomycin labeled with bacterial G6PDH (0.21 U/mL),* HEPES buffer, bovine serum albumin, preservatives, and stabilizers	28 mL
	Antibody/Substrate Reagent 2 Mouse monoclonal antibodies to vancomycin (27 µg/mL),* bovine serum albumin, G6P (44 mM), NAD (36 mM), preservatives, and stabilizers	14 mL

*The antibody titer and enzyme conjugate activity may vary from lot to lot.

Note: Reagents 1 and 2 are provided as a matched set. They should not be interchanged with components of kits with different lot numbers.

For *in vitro* diagnostic use.

Precautions

Reagents contain materials that may cause sensitivity on contact with skin. Wear suitable protective clothing and gloves.

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on www.siemens.com/diagnostics

Preparation and Storage of Assay Components

The Emit® 2000 Vancomycin Assay reagents are provided ready to use and may be used directly from the refrigerator. Close the reagent vials when not in use.

Note: Caps must always be replaced on the original containers.

When not in use, store reagents at 2–8°C (36–46°F), upright, and with the screw caps tightly closed. When stored as directed, reagents are stable until the expiration date printed on the label. Refer to the analyzer-specific application sheets for on-instrument stability information. Do not freeze reagents. Avoid prolonged exposure to temperatures above 32°C (90°F). Improper storage of reagents can affect assay performance.

5 Specimen Collection and Preparation

- Each assay requires serum or plasma. Whole blood cannot be used. The anticoagulants EDTA, sodium heparin, citrate, and oxalate/fluoride have been tested and may be used with this assay. Some sample dilution may occur when samples are collected in tubes containing citrate anticoagulant. The amount of dilution and the possible need to correct for it should be considered when interpreting assay results for these samples.
- Sample volume is instrument-dependent. Refer to the appropriate analyzer-specific application sheet.
- Pharmacokinetic factors influence the correct time of sample collection after the last drug dose. These factors include dosage form, mode of administration, concomitant drug therapy, and biological variations affecting drug disposition.¹
- To obtain a vancomycin concentration that best represents the peak tissue level, draw the sample 0.5–2 hours after an infusion.³
- To avoid *in vitro* degradation, store serum or plasma frozen at -20°C⁴ or at -70°C if not analyzed immediately.
- Human serum or plasma samples should be handled and disposed of as if they were potentially infectious. It is recommended that human specimens be handled in accordance with the OSHA Standard on Bloodborne Pathogens or other appropriate local practices.^{5,6}

6 Procedure**Materials Provided**

Emit® 2000 Vancomycin Assay

- Reagent 1
- Reagent 2

Materials Required But Not Provided

4W109UL Emit® 2000 Vancomycin Calibrators (0*, 5, 10, 20, 30, 50 µg/mL)
*Additional negative calibrator is provided.

Instruments

Siemens Healthcare Diagnostics provides instructions for using this assay on a number of chemistry analyzers.

Contact the Technical Assistance Center in the USA or your local Siemens representative for analyzer-specific application sheets.

Analyzers must be capable of maintaining a constant reaction temperature, pipetting specimens/reagents and measuring enzyme rates precisely, timing the reaction accurately, and mixing reagents thoroughly.

Calibration

Recalibrate whenever a new lot of reagents is used or as indicated by control results (see Quality Control, below), using Emit® 2000 Vancomycin Calibrators (0–50 µg/mL). Refer to the instrument operator's manual for further instructions.

If a new set of reagents with the same lot number is used, validate the system by assaying controls.

Quality Control

- Validate the calibration by assaying multi-level controls. Commercial controls are available for this purpose. Ensure that control results fall within acceptable limits as defined by your own laboratory. Once the calibration is validated, run samples.
- Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency. At least once each day of use, analyze two levels of a Quality Control (QC) material with known vancomycin concentrations. Follow your laboratory internal QC procedures if the results obtained are outside acceptable limits.
- Refer to the instrument operator's manual for appropriate instrument checks.

ANNEXE VIII : Fiche technique du réactif de la vancomycine

Diluting High-Concentration Samples

To estimate vancomycin concentrations above the assay range, patient samples containing more than 50 µg/mL (34 µmol/L) vancomycin may be diluted with one or two parts of distilled or deionized water or Emit® 2000 Vancomycin Calibrator 0. After diluting the sample, test and multiply the results by the dilution factor.

7 Results

Results are calculated automatically by the analyzers. No additional manipulation of data is required unless samples have been manually diluted.

This assay uses Math Model No.1.

Consult the appropriate instrument operating manual and analyzer-specific application sheet for complete instructions.

The factors that can influence the relationship between vancomycin serum or plasma concentrations and clinical response include the type and severity of infection, the susceptibility of the infecting organism to vancomycin, renal function, general state of health, and use of other drugs.¹

The concentration of vancomycin in serum or plasma depends on the time of the last drug dose; mode of administration; concomitant drug therapy; sample condition; time of sample collection; and individual variations in absorption, distribution, biotransformation, and excretion. These parameters must be considered when interpreting results.¹

For purposes of diagnosis and treatment, results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

8 Limitations

- When diluting patient samples containing high vancomycin concentrations, the following factors can affect the accuracy of the result: diluting with the correct fluid (Emit® 2000 Vancomycin Calibrator 0 or distilled or deionized water) and the accuracy of the dilution.
- Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.
- Siemens has validated use of these reagents on various analyzers to optimize product performance and meet product specifications. User defined modifications are not supported by Siemens as they may affect performance of the system and assay results. It is the responsibility of the user to validate modifications to these instructions or use of the reagents on analyzers other than those included in Siemens Application Sheets or these instructions for use.

9 Expected Values

The Emit® 2000 Vancomycin Assay accurately quantitates vancomycin concentrations in human serum or plasma containing 2.0–50 µg/mL (1.3–34 µmol/L) vancomycin.

Reported peak therapeutic ranges for vancomycin vary considerably. Both the dosage regimen and the timing of sample collection may affect the peak therapeutic range.^{1,3,7,8} For example, after completion of a 60-minute infusion of vancomycin in adults, samples drawn at 2 hours had concentrations of 18–26 µg/mL (12–17 µmol/L);² samples drawn at 1 hour had concentrations of 26.5–40 µg/mL (18–27 µmol/L);² and samples drawn at 30 minutes had concentrations of 30–40 µg/mL (20–27 µmol/L).^{1,3}

Trough vancomycin serum concentrations of 5.0–10 µg/mL (3.4–6.7 µmol/L) usually ensure that the concentration is above the minimum inhibitory concentrations of most vancomycin-sensitive pathogens and that the drug elimination is adequate.^{1,2}

For patients on concomitant vancomycin and aminoglycoside treatment, peak vancomycin concentrations exceeding 30 µg/mL (20 µmol/L) and trough concentrations above 10 µg/mL (6.7 µmol/L) are associated with nephrotoxicity.¹ Serum concentrations above 80 µg/mL (54 µmol/L) are associated with ototoxicity.¹

Note: To convert from µg/mL to µmol/L vancomycin, multiply by 0.67.

For effective treatment, some patients may require serum or plasma levels outside these ranges. Therefore, the expected ranges are provided only as guidelines, and individual patient results should be interpreted in light of other clinical signs and symptoms.

10 Specific Performance Characteristics

The data appearing in this section were collected on the SYVA®-30R Biochemical System.

The following performance characteristics represent total system performance and should not be interpreted to pertain only to reagents. Performance may vary depending on the instrumentation used.

Specificity

The Emit® 2000 Vancomycin Assay measures the total (protein-bound plus unbound) vancomycin concentration in serum or plasma. Compounds whose chemical structure or concurrent therapeutic use would suggest possible cross-reactivity have been tested.

The compounds listed in Table 1 do not interfere with the Emit® 2000 Vancomycin Assay when tested in the presence of 20 µg/mL vancomycin. Levels tested were at or above maximum physiological or pharmacological concentrations.

Table 1 — Compounds That Do Not Interfere

Compound	Concentration Tested (µg/mL)
Acyclovir	25
Amikacin	100
Amphotericin B	20
Aztreonam	200
Caffeine	2
CDP-1	20
Cefazoline	500
Cefotaxime	1000
Chloramphenicol	100
Ciprofloxacin	10
Cisplatin	25
Clindamycin	10
Cyclosporine	50
Digoxin	0.006
Epinephrine	1
Erythromycin	5
Ethacrynic acid	50
Flucytosine	100
Furosemide	100
Fusidic Acid	500
Gentamicin	100
Imipenem	70
Methicillin	500
Metronidazole	50
Netilmicin	100
Nitroprusside	60
Penicillin G*	10
Pentamidine	0.7
Phenobarbital	40
Rifampin	500
Salicylate	60
Sulphamethoxazole	600
Theophylline	20
Trimethoprim	25
Tobramycin	100

*Approximately equivalent to 16.7 units/mL penicillin G.

For additional information, contact your Siemens representative.

Sensitivity

The sensitivity level of the Emit® 2000 Vancomycin Assay is 2.0 µg/mL vancomycin. This level represents the lowest concentration of vancomycin that can be distinguished from 0 µg/mL with a confidence level of 95%.

Endogenous Substances

No interference has been found in samples to which 20 µg/mL vancomycin and either 800 mg/dL (8 g/L) hemoglobin or 30 mg/dL (0.3 g/L) free bilirubin were added to simulate hemolytic or icteric samples.

No interference has been found in lipemic patient samples containing 750 mg/dL (7.5 g/L) triglyceride to which 20 µg/mL vancomycin was added.

Calibration Stability

Studies have shown calibration stability of at least 14 days. The quality control limits used in these studies were established by following the instructions in Section 6, Procedure, Quality Control. Calibration stability may vary from laboratory to laboratory depending on handling of reagents, maintenance of instruments, adherence to operating procedures, establishment of control limits, and verification of calibration.

ANNEXE VIII : Fiche technique du réactif de la vancomycine

Precision

Precision values were obtained using the SYVA®-30R Biochemical System. Precision was determined by measuring two replicates each of internal Siemens 3-level controls on 20 days with two runs per day. Precision was calculated according to National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) Guideline EP5-A (February 1999). Results of these studies are summarized in Table 2.

Table 2 — Precision

Control	Number of Replicates	Mean (µg/mL)	Standard Deviation (µg/mL)	Coefficient of Variation (%)
Within-Run				
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

Method Comparison

Patient samples with vancomycin concentrations ranging from 5 µg/mL to 50 µg/mL were analyzed by the Emit® 2000 Vancomycin Assay and by the Emit® Vancomycin Assay on the SYVA®-30R Biochemical System, and the results were compared. Data are summarized in Table 3.

Table 3 — Method Comparison

	Emit® 2000 vs Emit®
Slope	0.97
Intercept (µg/mL)	-0.24
Correlation Coefficient	0.97
Number of Samples	100

11 Bibliography

1. Rodvold KA, Erdman SM, Pryka RD: Vancomycin. In Schumacher GE (ed): *Therapeutic Drug Monitoring*. Norwalk, CT: Appleton and Lange; 1995:587-632.
2. Hsu P, Ernst R, Levy M: Emit® 2000 tobramycin and vancomycin assays [abstract]. *Clin Chem* 2000; 46(suppl 6):page A195. Abstract 762.
3. Fitzsimmons WE, Postelnick MJ, Tortorice PV: Survey of vancomycin monitoring guidelines in Illinois hospitals. *Drug Intell Clin Pharm*. 1988;22:598-600.
4. Polk RE, Espinel-Ingroff A, Lockridge R: *In vitro* evaluation of a vancomycin radioimmunoassay and observations on vancomycin pharmacokinetics in dialysis patients. *Drug Intell Clin Pharm*. 1981;15:15-20.
5. Occupational exposure to bloodborne pathogens (29 CFR 1910.1030). *Federal Register*. December 06, 1991;56:64004; amended April 13, 1992;57:12717; July 01, 1992;57:29206; February 13, 1996;61:5507.
6. World Health Organization. *Laboratory Biosafety Manual*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1993.
7. Moyer TP: Therapeutic drug monitoring, in Burtis CA, Ashwood ER (eds): *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders; 1999:886-905.
8. Healy DP, Polk RE, Garson ML, Rock, DT, Comstock TJ. Comparison of steady-state pharmacokinetics of two dosage regimens of vancomycin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;31(3):393-397.

12 Symbols Key

	Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar
	Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad
	Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote
	Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo
	Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleitdokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso
	Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante
	Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea
	Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Contenuto sufficiente per "n" saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos
	In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro
	Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura
	Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consultar las instrucciones de uso
	Non-sterile / Nicht steril / Non sterile / Non sterile / No estéril
	CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE
	Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido
	Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución
	Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2006-06_EF65

For technical assistance, call Siemens Healthcare Diagnostics:
1-800-227-8994 in the USA
1-800-264-0083 in Canada

Outside the USA and Canada, call your local Siemens representative.

©, Syva®, and Emit® are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2011 Siemens Healthcare Diagnostics
All rights reserved.

Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
Sir William Siemens Sq.
Pringley, Camberley, UK GU16 8QD

Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
Newark, DE 19714 U.S.A.
www.siemens.com/diagnostics

CE

Printed in USA
2011-11
4W024UL.3DS_US_C

ANNEXE IX: Fiche technique du calibrateur du réactif de la vancomycine

SIEMENS

Syva®

Emit® 2000 Vancomycin Calibrators

Voir les sections ombrées :
Informations mises à jour à partir de la version 2008-03.

4W074UL.3DS_C

Calibrateurs de Vancomycine

1 Utilisation

Les Calibrateurs de Vancomycine Emit® 2000 sont conçus pour être utilisés avec le Dosage de Vancomycine Emit® 2000, en tant que référence dans la détermination des niveaux de vancomycine dans le sérum ou le plasma humain.

2 Réactifs

REF	Description du produit	Quantité/Volume
4W109UL	Calibrateurs de Vancomycine Emit® 2000* 0, 5, 10, 20, 30 et 50 µg/ml 0, 3, 4, 6, 7, 13, 20 et 34 µmol/l vancomycine en tampon, agents stabilisants et conservateurs, y compris 0,09 % d'azote de sodium, pH 5.0	un flacon compte-gouttes de 5 ml, cinq flacons compte-gouttes de 2 ml

* Les calibrateurs peuvent être comparés aux normes USP.
† Un calibrateur négatif supplémentaire est fourni.

Risque et sécurité
Les fiches de sécurité sont disponibles sur siemens.com/healthcare

Pour usage diagnostique *in vitro*.

Précautions

- Contient de l'azide de sodium (<0.1 %) comme conservateur. L'azide de sodium peut réagir avec les tuyaux d'évacuation en cuivre ou en plomb et former des composés explosifs. L'évacuer conformément aux réglementations locales.
- Les calibrateurs contiennent des substances pouvant entraîner une sensibilisation par contact avec la peau. Porter un vêtement de protection et des gants appropriés.

Préparation des réactifs
Les calibrateurs sont fournis prêts à l'emploi et peuvent être utilisés directement à leur sortie du réfrigérateur.

Conservation
Conserver les calibrateurs au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C (36 et 48 °F) lorsqu'ils ne sont pas utilisés. Les conserver en position verticale. Ne pas congeler les calibrateurs ni les exposer à des températures supérieures à 32 °C (90 °F).

Stabilité
Lorsqu'ils sont conservés conformément aux instructions, les Calibrateurs de Vancomycine Emit® 2000 sont stables jusqu'à la date d'expiration imprimée sur l'étiquette des flacons.

3 Méthode

Pour connaître la procédure d'utilisation, se référer à la notice d'emploi du Dosage de Vancomycine Emit® 2000 et au protocole spécifique de l'analyseur.

4 Limites

Les Calibrateurs de Vancomycine Emit® 2000 sont uniquement conçus pour être utilisés avec le Dosage de Vancomycine Emit® 2000.

5 Explication des Symboles

Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar

Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusqu'à / Utilizzare entro / Fecha de caducidad

Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote

Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Número de catálogo / Número de catálogo

Caution, consult accompanying documents / Achtung, English documents beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso

Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabricante / Fabricante

Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea

Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour <n> tests / Contenido suficiente per <n> saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos

In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro

Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura

Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso

Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril

CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE

Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido

Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución

Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2015-03_EPH08

En cas de problème technique, contacter Siemens Healthcare Diagnostics :
1-800-227-8994 aux États-Unis
1-800-264-0083 au Canada

En dehors des États-Unis et du Canada, contacter le Représentant local de Siemens.

Syva®, et Emit® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

Brevet U.S. N°. 6,060,260

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tous droits réservés.

Made in: USA
Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 OBC Drive
Newark, DE 19714 U.S.A.
siemens.com/healthcare

EC REP Siemens Healthcare Diagnostics Ltd.
St William Siemens Sq
Frimley, Camberley, UK GU16 8QD

Global Siemens Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 München
Germany

Global Siemens Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
511 Bethesda Avenue
Tarrytown, NY 10591-5097
USA
siemens.com/healthcare

ABSTRACT

Introduction: In order to optimize the treatment of infections in the hospital setting, antimicrobial therapy must be both effective and non-toxic. In this context, Therapeutic Drug Monitoring (TDM) represents an essential alternative for the rationalization of antibiotic prescription, particularly for vancomycin and gentamicin. The objective of our study is to evaluate the use of vancomycin and gentamicin in routine practice and implement TDM practices with the integration of Minimum Inhibitory Concentration (MIC), which would allow for individualized dosing of antibiotic therapy based on the sensitivity of the isolated pathogen.

Materials and Methods: This is a descriptive, prospective multicenter study conducted on a sample of 60 hospitalized patients in different departments of three university hospitals in Eastern Algeria. Adult patients included in our study received either gentamicin or vancomycin. They underwent TDM based on the determination of C₀ and C_{max} for gentamicin, and C₀ or C_{ss} for vancomycin depending on its mode of administration, taking into account MIC determination and the calculation of C_{max}/MIC ratio for gentamicin and AUC₂₄/MIC ratio for vancomycin. Pharmaceutical interventions were proposed to clinicians to improve patient management. Our results were analyzed using IBM SPSS 25.

Results and Discussion: 35 patients were treated with gentamicin, with a mean age of 51.66 ± 16.72 years and a sex ratio of 0.667. C₀ was above 0.5 µg/ml in 17% of cases. All patients had C_{max} values below the therapeutic range, and only two patients achieved the target C_{max}/MIC ratio of 8 to 10. In 41% of cases, physicians considered our recommendations, resulting in a change in route of administration from intramuscular (IM) to intravenous (IV) and dosage adjustments for five patients, with an achievement rate of the C_{max}/MIC target of 44.4%.

25 patients were treated with vancomycin mainly for sepsis and infective endocarditis. Their mean age was 51.40 ± 23.13 years, with a sex ratio of 1.27. *Staphylococcus aureus* MICs varied between 1 and 2 mg/l. Only two patients achieved C₀ levels between 15 and 20 µg/ml, while over 56% had C₀ values below 15 µg/ml, indicating reduced efficacy mainly due to sub therapeutic doses. Only two patients achieved the target AUC/MIC ratio of 400 to 600. Therapeutic monitoring and dosage adjustment recommendations were proposed to clinicians, and they were considered in 81% of cases, with an achievement rate of the AUC/MIC target of 98.2%.

Conclusion: The use of individualized initial doses of vancomycin and gentamicin accompanied by pharmacological TDM increases the chances of therapeutic success and limits the emergence of bacterial resistance.

Keywords: Vancomycin, Gentamicin, C₀, C_{max}, AUC, MIC, C_{max}/MIC, AUC/MIC, TDM.

RESUME

Introduction : Afin d'optimiser le traitement de l'infection en milieu hospitalier, la thérapeutique antimicrobienne doit être à la fois efficace et non toxique, Dans ce contexte, le Suivi Thérapeutique Médicamenteux (STP) représente une alternative incontournable pour la rationalisation de la prescription des antibiotiques, notamment de la vancomycine et la gentamicine. L'objectif de notre étude est l'évaluation en pratique courante l'utilisation de la vancomycine et la gentamicine et de mettre en œuvre des pratiques du STP avec l'intégration de la CMI qui permettrait d'individualiser la dose de l'antibiothérapie en fonction de la sensibilité du germe isolé

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, prospective multicentrique, réalisée sur un échantillon de 60 patients hospitalisée au niveau de différents services de trois centres hospitalo-universitaires de l'Est Algérien. Les patients adultes inclus dans notre étude ont reçu de la gentamicine ou de la vancomycine. Ils ont subi un STP basé sur la détermination des C_0 et C_{max} pour la gentamicine, et sur les C_0 ou C_{ss} pour la vancomycine selon le mode de son administration, en tenant compte de la détermination de la CMI et le calcul de ratio C_{max}/CMI pour la gentamicine et l' AUC_{24}/CMI pour la vancomycine. Des interventions pharmaceutiques ont été proposées aux cliniciens pour améliorer la prise en charge des patients. Nos résultats ont été analysés par IBM SPSS 25.

Résultats et Discussion : 35 patients ont été traités par la gentamicine., avec un âge moyen de $51,66 \pm 16,72$ ans, avec un sexe ratio de 0.667. Les C_0 était supérieure à $0.5 \mu g/ml$ dans 17 % des cas. Tous les patients présentaient des C_{max} inférieures à la fourchette thérapeutique, et seuls deux patients ont atteint l'objectif C_{max}/CMI de 8 à 10. Dans 41 % des cas, les médecins ont pris en compte nos recommandations, ce qui a entraîné un changement de la voie d'administration IM à la voie IV et ajustements posologiques pour cinq patients, avec un taux d'atteinte de la cible C_{max}/CMI de 44,4 %.

25 patients ont été traités par la vancomycine principalement pour un sepsis et une endocardite infectieuse. Leur âge moyen était de $51,40 \pm 23,13$ ans, avec un sexe ratio de 1.27. Les CMI de Staphylocoque aureus variaient ente 1 et 2 mg/l. Seuls deux patients ont atteint des niveaux de C_0 entre 15 et $20 \mu g/ml$, tandis que plus de 56 % avaient des valeurs de C_0 inférieures à $15 \mu g/ml$, indiquant une efficacité réduite principalement due à des doses sous-thérapeutiques. Seuls deux patients ont atteint l'objectif AUC/CMI de 400 à 600. Des recommandations de suivi thérapeutique et d'adaptation posologique ont été proposées aux cliniciens, et elles ont été prises en compte dans 81% des cas, avec un taux d'atteinte de l'objectif AUC/CMI de 98,2%.

Conclusion : l'utilisation des doses initiales individualisée de la vancomycine et la gentamicine accompagnée d'un suivi thérapeutique pharmacologique augmente les chances du succès thérapeutique et limite l'émergence des résistances bactériennes.

Mots clés : Vancomycine, Gentamicine, C_0 , C_{max} , AUC, CMI, C_{max}/MI , AUC/CMI , STP.