

République Algérienne Démocratique et Populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université MOULOUD MAMMERI

TIZI OUZOU

Faculté de Médecine

Département de pharmacie

جامعة مولود معمري

تيزي وزو

كلية الطب

قسم الصيدلة



X-ΘΛ:EX C:/:^ -X C^·C·O

Mémoire de fin d'étude

N° D'ORDRE :

Présenté et soutenu publiquement le 05 Septembre 2022

En vue de l'obtention du diplôme d'état de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Thème

**Suivi thérapeutique pharmacologique de la Gentamicine/
Vancomycine chez les patients atteints d'endocardite
infectieuse.**

Réalisé par :

Mlle HADJ-ALI Wafia

Mlle ARAB Sabrina

Mlle AIMEUR Lyna

Mlle BOUTOUCHENT Leticia

Encadré par : Dr.A.YAMANI assistant CHU de Tizi-Ouzou

Co-Encadré par: PR..L.R.MEKACHER Chef du service de toxicologie CHU T.O

Membres de jury :

Président de jury : Pr.N.ZAOUI

MCA

UMMTO

Examineur : Dr. A.MATMAR

Assistant

CHU Tizi-Ouzou

Examineur : DR.A.DAHMOUNE

Maitre assistante

UMMTO

Année universitaire : 2021/2022

Dédicace

A mon très cher Père HADJ-ALI Belaid

Pour tout l'amour et l'affection que tu me portes. Tu as toujours été présent pour me protéger et me soutenir dans tout ce que j'entreprends. Tu as été ma source de motivation. Je te serai cher papa reconnaissante toute ma vie pour tout ce que tu m'as donné. J'espère être la fille que tu as voulu que je sois. Ce titre de docteur je le porterai fièrement et je te le dédie tout particulièrement.

A ma très chère mère AKLI Madouda

A toi la plus belle des mamans, je te remercie pour ton amour sans fin, ta tendresse et ton soutien inconditionnel. Tu étais toujours là quand j'avais besoin de toi. Aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le grand amour et le respect que je te porte. Je te dis tout simplement : Je t'aime ma maman chérie.

*A mon très cher frère, AZOUAOU. A mes très chères sœurs DJAMILA et son mari ABDENOUR, SANA et son mari ABDELKADER, RIMA, ELDJIDA
Ainsi que leurs adorables enfants : JUBA, ANAIS, MAYA, ILYAS.*

A travers ce travail, je vous exprime tout mon amour et mon affection. Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur et de prospérité.

Aux meilleures amies: LYNA, SABRINA, LETICIA avec qui j'ai réalisé ce modeste travail, et vécu mes meilleurs moments, continuez d'être ces merveilleuses personnes que vous êtes, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

WAFIA

Dédicace

A mes très chers parents

Nulle dédicace n'est susceptible de vous exprimer mes profondes affections et mes immenses gratitude pour tous les sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et mes études.

Maman, papa merci d'être toujours là pour moi, merci de m'avoir montré que l'amour existe bel et bien, merci d'être ma source de force et de courage, Merci de me faire sentir comme la fille la plus chanceuse du monde.

On ne vit pas sans eau et sans air, dans mon cas, je rajoute cette dose de bonheur sans laquelle il n'y aura jamais eu de vie dans mon cœur. J'espère être à la hauteur de vos espérances.

Ce titre de docteur je le porterai fièrement et je vous le dédie tout particulièrement.

A mon chère frère Moh-akli

Mon frère, mon confident, ma source de réconfort, mon bras droit qui a toujours su me protéger, m'aimer, me relever sans condition. Je serai là pour toi à jamais.

A mon mari Ahmed

Tu m'as aimé de toutes les façons que quelqu'un peut être aimer, tu m'as poussé vers le haut, grâce à toi j'ai évolué et je suis devenu la femme que j'ai toujours voulu être.

A mes grands parents

Que dieu vous garde et vous protège pour nous.

A mes binômes, mes copines, les sœurs que le destin m'a donné Leticia, Wafia et Sabrina, à vos côtés j'ai vécu mes plus beaux souvenirs. Que la vie nous réunisse à jamais.

LYNA

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma très chère maman, pour ton amour et ta tendresse, tes encouragements et tes sacrifices. Je ne te remercierai jamais assez, j'espère être la fille que tu as toujours voulu que je sois.

A mon cher papa, pour ton soutien, ton affection et ta bienveillance. J'espère te rendre fier toute ta vie et être à la hauteur de tes attentes.

A mon frère Yacine, tu es la lumière, le bonheur et l'amour inconditionnel. Je me dédierai corps et âme pour toi.

A ma sœur chérie, ma moitié, Sofia. Qui avec ton époux Akli, vous avez toujours été le réconfort et le soutien moral dont j'avais besoin.

A la source de douceur et de bonheur, mon neveu Amayes. Merci d'avoir fait de nous une famille comblée.

A toute ma famille, pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infaillible.

A mes sœurs que la vie m'a offert, Lyna, Sabrina, Sarah et Wafia. Chaque moment avec vous était magique et inoubliable. J'espère que le destin nous réunira pour toujours.

Ce titre de Docteur, je le porterai fièrement et je le dédie à vous tous.

Leticia

Dédicace

Je dédie cet ouvrage

A ma maman, Aissat Fatima , ma meilleure source d'inspiration ; tu m'as poussé vers cette voie qui est la tienne ,tu as toujours su me donner l'élan de courage ,la confiance et l'amour inconditionnel qui font que j'ai pu tout affronter , réussir à devenir un quart de la femme généreuse forte et magnifique que tu es, serait l'incarnation d'une vie comblée , j'espère être digne de toi et de ton éducation .

A mon papa, Arab Fadel, aucun livre de parentalité n'aurait su te préparer a mon excentricité mais tu m'as accordé un soutien et un amour sans faille, tu m'as appris à me surpasser, prendre mes propres décisions et agir en conséquent,j'espère que je saurais toujours rendre justice a ton titre de docteur et être à la hauteur de tes attentes.

Mes frères ANIS, AMINE, MUSTAPHA, mes partenaires de crimes en dépit de tous nos désaccords sont et seront toujours mes âmes errantes préférées pour les quels je me dédirai toute entière pour toujours et à jamais.

Mes binômes, mes meilleurs amies, les sœurs que la vie a oublié de me donner grâce à qui ces 6 dernières années ont été exceptionnelles, j'espère que les souvenirs et les leçons partagés sauront nous garder réunies, je vous souhaite les plus belles des réussites, Dieu préserve vos cœurs fragiles.

Sabrina

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Allah le tout puissant de nous avoir illuminé la route et accorder la force, la volonté et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Au terme de cette étude, nous montrons notre reconnaissance respectueuse à notre encadreur **Dr R. YAMANI**, assistant en toxicologie pour ses précieux conseils et orientations, sa disponibilité, sa gentillesse, sa modestie et pour l'intérêt bienveillant manifesté à l'égard de notre écrit.

Maitre de conférences N. ZAOU professeur en cardiologie, pour nous avoir fait l'honneur de présider notre jury de mémoire. Soyez assuré de notre sincère gratitude et notre profond respect.

Nos remerciements vont également aux membres du jury pour l'attention qu'ils nous ont porté en acceptant d'examiner notre travail : **Dr A. MATMAR** assistant en toxicologie et

Dr. A. DAHMOUNE maitre assistante en botanique médicale.

Enfin, nous tenons à remercier profondément tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

TABLE DES MATIERES

Introduction	1
1 GENERALITES ET DEFINITION	2
2 EPIDEMIOLOGIE	2
3 ETIOLOGIE	3
4 DIAGNOSTIC	5
5 COMPLICATIONS :	9
6 TRAITEMENT	10
Monographie DE GENTAMICINE/VANCOMYCINE	11
1 La Gentamicine	11
Structure chimique	11
Spectre d'activité	12
Pharmacocinétique	12
Pharmacodynamique	14
Posologie et mode d'administration	16
Populations particulières	17
Toxicité	18
Interactions médicamenteuses	23
Effet indésirable	24
Contre-indication	25
2 LA VANCOMYCINE.	25
Structure chimique	26
Le spectre d'activité	27
La pharmacocinétique	28
Pharmacodynamie	31
La posologie	35
Toxicité	35
Interactions médicamenteuses	37
Les effets indésirables	38
SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE GENTAMICINE/VANCOMYCINE	40
1 Définition et intérêt d'un suivi thérapeutique	40
2 Suivi thérapeutique de la Gentamicine	41
3 Suivi thérapeutique de la vancomycine	41
4 Processus du suivi thérapeutique et pharmacologique	42
5 Méthodes analytique de dosage	43
6 Techniques immunologiques	44
A. FPIA (Fluorescence Polarization Immuno Assay)	44
B. CEDIA (Cloned Enzyme Immuno Donor assay) :	46
C. EMIT (Enzyme Multiplied Immuno assay Technic):	46
7 Techniques chromatographique	47
Matériel et méthodes	48
1 Type d'étude	48

2	Matériel.....	49
3	Méthode d'analyse.....	53
Résultats.....		58
1	Présentation de la population d'étude	58
2	Résultats des dosages.....	74
3	Etude des cas.....	81
Discussion des Résultats.....		98
Conclusion		103

Liste des abréviations

^{18}F -FDG : Fluorodésoxyglucose

AC : Anticorps

ACFA : Arythmie Cardiaque par Filtration Auriculaire

AG : Antigène

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique Messenger

ATB : Antibiotique

ATP : Adénosine-Triphosphate

BAV : Blocage Auriculo-Ventriculaire

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

CEDIA : Cloned Enzyme ImmunoDonorassay

CIA : Communication Inter Auriculo

C_{max} : Concentration Maximale

C_{min} : Concentration Minimale

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CREAT : Créatinine

CRP : Protéine C Réactive

D-ala-D-ala : Dipeptide D-alanyl-D-alanyl

DEIC : Dispositif Electronique Intra-Cardiaque

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DUJ : Dose Unique Journalière

EDP-1 : Phase I Energy Dependant

EDP-2 : Phase II Energy Dependant

EG : Etat Général

EI : Endocardite Infectieuse

ELISA : Enzyme LinkedImmunoSorbentAssay

EPA : Effet Post Antibiotique

ETO : Echographie Trans-Oesophagienne

ETT : Echographie Trans-Thoracique

FIA : Fluorescence ImmunoAssay

FPIA : Fluorescence Polarisation ImmunoASSY

G6P-DH : Glucose-6-Phosphate Déshydrogène

GM : Gentamicine

GNA : Glomérulo-Néphrite Aigue

HTA : Hypertension Artérielle

IA : Insuffisance Auriculaire

ICAM-1 : Intracellular Adhesion Molecule 1

IgG : Immunoglobuline Gamma

IM : Insuffisance Mitrale

IM : Intra Musculaire

IR : Insuffisance Rénal

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IT : Insuffisance Tricuspidale

IV : Intra Veineuse

IVD : Intra Veineuse Discontinue

IVL : Intra Veineuse Lente

LCR : Liquide CéphaloRachidien

LDH : Lactate Déshydrogénase

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1

NAD : Nicotine Adénine Di nucléotide

NADH : Nicotinamide Adénine Di nucléotide

NAG : N-acetylGlucosamine

NAM : N-Acide AcétylMuranique

PCR : Polymerase Chain Reaction

PH : Potentiel Hydrogène

PLP : Protéines de Liaison aux Pénicillines

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu

RA : Rétrécissement Aortique

RNS : Espèces Réactives de l'Azote

ROS : Espèces Réactives de l'Oxygène

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

SCN : Staphylocoque Coagulase Négative

SDR II : Sample Dilution Reagent II

SGOT: SerumGlutamo-OxoacétateTransferase

SGPT: SerumGlutamat Pyruvate Transaminase

SPECT-Scanner: Single-Photon Emission ComputesTomography

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

T $\frac{1}{2}$: Temps de demi-vie

TDM: Therapeutic Drug Monitoring

TEP-TDM: Tomographie par Emmision de Positions-Tomodensitometrie

UV: Ultra-Violet

La liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des cardiopathies selon l'intensité des risques [5].....	4
Tableau 2: Demie de vie d'élimination en fonction rénale et en fonction d'âge.....	14
Tableau 3: Quelques effets secondaires de traitement à la vancomycine.....	38
Tableau 4: les concentrations en µg/ml Des calibrateurs preciset TDM 1 de VANCOMYCINE/GENTAMYCINE.	51
Tableau 5: Présentation des données principales des patients.	58
Tableau 6 : répartition des patients selon le sexe.....	60
Tableau 7: Répartitiondes patients selon le site d'infection.	61
Tableau 8: Répartition des patients selon les maladies associées.....	62
Tableau 9 : La répartition selon les traitements associés.	62
Tableau 10 : Répartition des patients selon les critères de Duke.....	63
Tableau 11 : La répartition selon le germe responsable.	64
Tableau 12: la répartition des patients selon la porte d'entrée.	65
Tableau 13: Répartition des patients selon l'hypersensibilité au traitement.	66
Tableau 14: la répartition des patients selon la voie d'administration de la Gentamicine/Vancomycine.....	67
Tableau 15 : Répartition selon le nombre de dosage.	68
Tableau 16: Répartition des prélèvements selon leurs conformités.....	69
Tableau 17 : Evolution de la créatinine chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.....	70
Tableau 18: Evolution de la CRP chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.....	71
Tableau 19 : Evolution du DFG chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.....	73
Tableau 20: La dose administrée pour chaque patient, la fréquence d'administration et lesrésultats de la Gentamicinémie.....	74

Tableau 21: Comparaison des taux plasmatiques de la Gentamicine aux intervalles visés.....	75
Tableau 22: Posologie, fréquence et résultats de la vancomycinémie des patients. ...	77
Tableau 23: comparaison des taux de la vancomycinémie aux valeurs visées.	79
Tableau 24 : Le bilan biologique du patient n°1 à l'admission et au premier dosage de l'avancomycine et la gentamicine.....	82
Tableau 25: Le bilan biologique du patient n°1 au deuxième dosage de la vancomycine.	83
Tableau 26: Le bilan biologique du patient n°1 au 3 ^{ème} dosage toxicologique de la vancomycine.	84
Tableau 27: le bilan biologique de la patiente à l'admission et au premier dosage toxicologique.....	86
Tableau 28: Le bilan biologique du patient n°2 au deuxième dosage de la vancomycine.	87
Tableau 29:: Le bilan biologique du patient n°2 au troisième dosage de la vancomycine.	88
Tableau 30: Le bilan biologique du patient n°2 au quatrième dosage de la vancomycine.	89
Tableau 31 : Le bilan biologique du patient n°2 au cinquième dosage de la vancomycine.	90
Tableau 32: Le bilan biologique du patient n°2 au sixième dosage de la vancomycine.	91
Tableau 33: Le bilan biologique du patient n°3 à l'admission et au premier dosage de l'avancomycine et la gentamicine	93
Tableau 34 : Le bilan biologique du patient n°3 au deuxième dosage de la vancomycine.	94
Tableau 35: Le bilan biologique du patient n°3 au 3 ^{ème} dosage toxicologique.....	95
Tableau 36: Le bilan biologique du patient n°3 au 4 ^{ème} dosage toxicologique.....	96
Tableau 37: Le bilan biologique du patient n°3 au 5 ^{ème} dosage toxicologique.....	97

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de la Gentamicine.....	12
Figure 2 : Liaison de l'AG à la sous-unité 30S du ribosome bactérien et perturbation de la traduction des ARN messagers bactériens en protéines.....	15
Figure 3: Mécanismes expliquant la toxicité tubulaire directe de la gentamicine.....	19
Figure 4 : Schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine.....	20
Figure 5: la formule chimique développée de la vancomycine.....	27
Figure 6: inhibition de la synthèse de peptidoglycane par la vancomycine au sein de la bactérie [60].	31
Figure 7: schéma globale de la synthèse de peptidoglycane.....	33
Figure 8: mécanisme d'action principal de la vancomycine.	34
Figure 9: Dosage de peu de substance par méthode FPIA.....	45
Figure 10 : Dosage de beaucoup de substance par méthode FPIA.	45
Figure 11 : Mesure de la polarisation de fluorescence - peu de substance.	46
Figure 12: Mesure de la polarisation de fluorescence de beaucoup de substance.	46
Figure 13: Répartition des patients selon le sexe.	60
Figure 14: La répartition des patients selon le site d'infection.	61
Figure 15: Répartition des patients selon les critères majeurs et mineurs.	64
Figure 16 : Répartition des patients selon le germe responsable.	65
Figure 17: Répartition des patients selon la porte d'entrée du germe responsable.....	66
Figure 18 : Répartition des patients selon l'hypersensibilité au traitement.	67
Figure 19: Répartition selon le nombre de dosage.	68
Figure 20: Répartition des prélèvements selon leurs conformités.	69
Figure 21: Evolution de la créatinine chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.....	71
Figure 22 : Evolution de la CRP chez la population étudiée durant leurs	

hospitalisations.....	72
Figure 23: Evolution du DFG chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.....	74
Figure 24: Représentation graphique des concentrations résiduelles de la Gentamicine.	76
Figure 25 : Représentation graphique des concentrations au pic plasmatique de la Gentamicine.	76
Figure 26 : Représentation graphique des concentrations résiduelles de la vancomycine.....	80

Introduction

L'endocardite infectieuse (EI) est un état septicémique, que constitue la greffe d'un agent pathogène, sur un endocarde sain ou préalablement lésé ou sur une prothèse valvulaire. Cette définition englobe les infections développées sur les malformations cardiaques et sur les sondes de pacemaker. [1].

La prise en charge des patients atteints d'EI est hospitalière et doit faire intervenir une équipe multidisciplinaire expérimentée.

Une antibiothérapie prolongée par une combinaison de médicaments bactéricides est la base du traitement ; le schéma thérapeutique adopté est propre à chaque patient dont la l'association la plus courante GENTAMICINE/VANCOMYCINE, ces deux antibiotiques exigent un suivi thérapeutique pharmacologique vu leur néphrotoxicité et ototoxicité.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) (en anglais therapeutic drug monitoring (TDM)) est une branche clinique de la chimie et surtout de la pharmacologie, spécialisée dans la détermination des taux sanguins des médicaments. Son intérêt est de permettre une surveillance précise des substances pharmacologiquement actives ayant un index thérapeutique étroit. Vu la variabilité intra et interindividuelle ainsi que le faible index thérapeutique de ces deux ATB le suivi thérapeutique pharmacologiques s'impose afin de maximiser leur efficacité et sécurité.

La GENTAMICINE est un aminoside qui présente une toxicité liée à sa concentration résiduelle (C_{min}), une efficacité liée à sa concentration maximale (C_{max}), une variabilité pharmacocinétique inter individuelle considérable, justifiant un STP régulier au cours du traitement. [2].

La VANCOMYCINE est un glycopeptide qui présente une faible marge thérapeutique, une relation entre concentration et toxicité et une relation entre une concentration minimale et efficacité, une variabilité pharmacocinétique inter individuelle importante, expliquant un STP au cours du traitement. [3].

L'objectif général de ce travail est de mettre en évidence la toxicité de la GENTAMICINE et VANCOMYCINE chez les patients hospitalisés au niveau du service de cardiologie du CHU de TIZI-OUZOU pour cause d'EI durant une période allant 24.11.2021 au 27.04.2022.

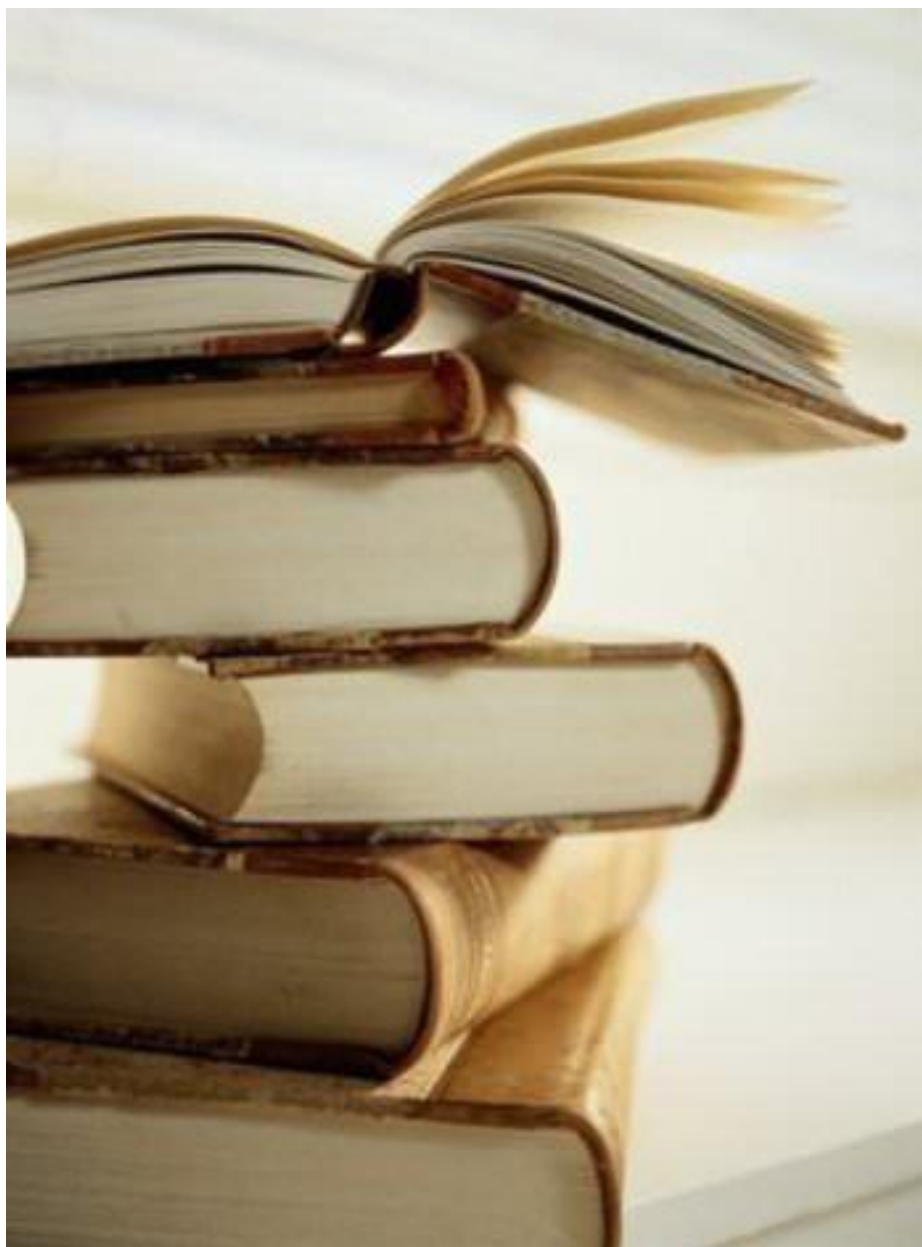
Ensuite, dans la partie pratique, nous avons scindé notre étude en 2 volés :

Le 1^{er} volé consiste à la collecte des données de nos patients principalement les caractères sociodémographiques, biologiques et toxicologiques qui sont essentielles pour le bon déroulement de notre analyse.

Le 2^{ème} volé de la partie pratique consiste à faire une analyse des résultats toxicologiques et biologiques afin de confirmer la néphrotoxicité de ces deux ATB ; et une étude des cas rencontré durant cette période.

PARTIE 1 :

Revue bibliographique



Chapitre I : Endocardite infectieuse



1 GENERALITES ET DEFINITION

L'endocardite est une inflammation de l'endocarde valvulaire. Elle est due à diverses étiologies dominées par l'origine infectieuse. L'endocardite infectieuse est caractérisée par des lésions ulcérovégétantes liées à la greffe d'un micro-organisme le plus souvent bactérien (parfois fongique) au décours d'une bactériémie sur un endocarde valvulaire sain, préalablement lésé ou sur un matériel intracardiaque. Autrefois, elle était classée selon son mode d'installation soit aigu, subaigu ou chronique. Le changement de sa nature a rendu cette classification historique dépassée et qui est remplacée actuellement par une classification en fonction du type de la valve atteinte, présence ou non d'un matériel prothétique intracardiaque ainsi que le mode de l'acquisition de cette infection [1].

2 EPIDEMIOLOGIE

L'incidence de l'endocardite infectieuse est variable selon les pays entre 3-10 cas/100.000 personnes par an. Au Maghreb, l'incidence n'est pas connue et en absence de données épidémiologique nationales, on peut dire que les facteurs propices à la survenue d'endocardite infectieuse sont présents dans notre pays en raison du nombre important de valvulopathies rhumatismales et de l'émergence de nouvelles portes d'entrée comme les prothèses valvulaires, les pacemaker et les défibrillateurs [4].

3 ETIOLOGIE

3.1 BACTERIOLOGIE ET LA PORTE D'ENTREE

3.2 EI à hémoculture positives [5].

- Porte d'entrée non identifiée dans près de 50% des cas [5].

Staphylocoque (35% des EI)
• Staphylocoque aureus (doré) : 25% des EI • Staphylocoque à coagulase négative : 10% des EI • Les lésions anatomiques (perforation, déchirure, rupture de cusp) sont en général majeures • Porte d'entrée cutanée +++ • Toujours rechercher une cause iatrogène
Streptocoque oraux (20% des EI)
• <i>Streptococcus sanguis, mitis, salivarius, mutans, oralis, gordonii...</i> • Germes peu virulents, responsables de la formes subaiguë d'EI (maladie d'Osler) • Origine buccodentaires et ORL • Cas à part de l'EI à pneumocoque : rare mais très grave, souvent associés à une méningite
Streptocoque du groupe D (13% des EI)
• <i>Streptococcus faecalis ; S. gallolyticus (bovis)</i> • Origine digestive
Entérocoques (10%)
• <i>Enterococcus faecalis ; Enterococcus faecum</i> • Origine digestive (idem strepto.D) et urinaire
Bactéries du groupe HACCEK (3% des EI)
• Bacilles Gram négatif : <i>Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium hominis, Capnocytophage, Eikenella, Kingella</i> • Culture longue++ toujours prévenir le bactériologiste de la suspicion d'EI pour qu'il garde les hémocultures en culture prolongée • Origine buccodentaire
Fongiques
• <i>Candida Spp, aspergillose spp</i> • Facteurs favorisants : ✓ Cathéters centraux, hémodialyse+++ ✓ Toxicomane++

Bacilles Gram négatifs non HACEKK
- Rares, nécessitent un inoculum important <i>Pseudomonas aeruginosa</i> le plus fréquent - Quasiment toujours iatrogènes

3.3 EI à hémocultures négatives

- 10% des EI ont des hémocultures négatives [5].

Hypothèses à évoquer devant une EI à hémocultures initialement négatives [5].

1. Infection décapitée par traitement antibiotique
2. Streptocoque déficient à culture difficile : prévenir la bactériologie de la suspicion d'EI car nécessite d'une culture longue
3. Germes du groupes HACCEK : prévenir la bactériologie du contexte car la culture longue
4. Germes intracellulaires ➡ faire les sérologies suivantes en urgence
5. Endocardite fongique

3.4 Cardiopathie préexistante

- Près de 50% des cas, l'EI survient sur un cœur sans valvulopathie connue préexistante [5].
- On distingue les deux groupes

Tableau 1 : Répartition des cardiopathies selon l'intensité des risques [5].

Groupe A Cardiopathies à haut risque	Groupe B Autres cardiopathies à risque moins élevé
- Prothèses valvulaires (mécanique, homogreffes Ou bio prothèses) ; antécédent de plastie mitrale avec anneau prothétique en place - Antécédents d'endocardite infectieuse - Cardiopathie congénitales cyanogènes non-opérées (tétralogie de Fallot, etc.) et dérivations chirurgicales (pulmonaire systémique)	- Valvuloplasties+++ : IA, IM, RA. - Prolapsus valvulaire mitral avec IM et /ou épaissement valvulaire - Cardiopathies congénitales non cyanogènes - Cardiopathie hypertrophique obstructive. - Bicuspidie aortique

4 DIAGNOSTIC

4.1 DIAGNOSTIC CLINIQUE DE L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE

Une endocardite doit être fortement suspectée sur l'association d'une fièvre prolongée et de l'apparition d'un souffle cardiaque ou de la modification d'un souffle connu [5].

1-La fièvre :

- Elle est quasi constante (90%), rarement importante (sauf dans les endocardites aiguës), de tout type, pouvant être variable avec des périodes d'apyrexie.
- Elle est souvent prolongée
- Elle est accompagnée de signes généraux : altération de l'état général, frisson, arthralgie... [5].

2- Le souffle :

- Présent chez 85% des patients avec une EI, il doit être recherché avec minutie devant toute fièvre prolongée. L'apparition d'un souffle (IA, IM) chez un patient qui ne présentait pas jusqu'alors une grande valeur diagnostique [5].

3- les signes périphériques

- Ils sont en rapport avec une infection prolongée et/ou deux mécanismes immunologiques : Splénomégalie, Nodule de Roth, Un faux panaris d'Osler, placards érythémateux de Janeway, Purpura pétiéchié vasculaire [5].

4.2 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

4.2.1 HEMOCULTURES

Les hémocultures sont fondamentales. Trois paires (un flacon aérobique et un flacon anaérobique) d'hémocultures, chaque flacon contenant 10 ml de sang, à partir d'une veine périphérique, dans des conditions d'asepsie stricte, sont presque toujours suffisantes pour identifier les micro-organismes habituels [6].

Les prélèvements à partir d'un cathéter veineux central doivent être évités du fait du haut risque de contamination. Évidemment, les hémocultures doivent être réalisées avant toute antibiothérapie, mais plusieurs études ont montré des manquements fréquents à cette règle [7, 8].

Comme la bactériémie est virtuellement constante dans l'EI, il n'y a pas lieu de retarder le moment des hémocultures pour les faire lors des pics fébriles, et toutes ou presque toutes les hémocultures sont positives. Quand une seule hémoculture est positive, il faut envisager une contamination. L'intervalle entre les prélèvements peut être très court, de l'ordre de 5 minutes, si l'état clinique du patient l'exige, notamment dans les formes très aiguës de l'EI [9]. D'une façon habituelle il est d'une à douze heures.

En cas d'hémocultures initiales négatives, l'avis d'un infectiologue ou d'un microbiologiste est recommandé. Le plus souvent, les hémocultures sont négatives du fait d'une antibiothérapie. Une autre raison est qu'il s'agit d'un micro-organisme à la culture difficile.

Des hémocultures complémentaires sont pratiquées durant 2 ou 3 jours en cas d'hémocultures initiales négatives, notamment chez les sujets traités par les antibiotiques et lorsqu'il existe un haut degré de suspicion clinique d'EI.

La majorité des micro-organismes sont identifiés dans la première semaine des cultures, mais il faut parfois un temps plus long pour isoler des micro-organismes à croissance difficile : micro-organismes du groupe HACEK, streptocoques déficients et levures. L'identification des EI de la fièvre Q et de celles dues à *Chlamydia* ou à *Bartonella* ne peut être réalisée que par des laboratoires spécialisés. Il s'agit là d'EI rares, et, à l'heure actuelle, le micro-organisme causal peut être identifié dans 95% des cas.

Un élément déterminant de l'amélioration du diagnostic de l'EI est la collaboration étroite entre les cliniciens et les microbiologistes, et les anatomopathologistes en cas d'intervention cardiaque, permettant d'optimiser la stratégie du diagnostic en fonction du contexte clinique et des résultats paracliniques obtenus.

S'il y a intervention chirurgicale, l'examen anatomopathologique et microbiologique du matériel valvulaire ou des fragments emboliques doit être réalisé [10]. La PCR (polymerase chain reaction) sur valve ou sur matériel embolique doit être faite en cas d'intervention chirurgicale valvulaire ou d'embolectomie si les hémocultures sont négatives. La technique est très sensible, mais elle a des limites : fiabilité insuffisante sur sang complet, risque de contamination, faux négatifs, positivité persistante malgré la guérison clinique [11].

4.2.2 IMAGERIE

4.2.2.1 ECHOGRAPHIE CARDIAQUE TRANSTHORACIQUE ET TRANSOESOPHAGIENNE

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est l'examen à privilégier en première intention et en urgence dès lors que le diagnostic est suspecté. Si elle est positive, une échocardiographie par voie transœsophagienne (ETO) doit systématiquement être réalisée afin de mieux préciser les lésions et de dépister les complications de l'EI. On peut éventuellement se passer de l'ETO systématique dans les EI du cœur droit lorsque l'ETT est d'excellente qualité et ne laisse planer aucun doute diagnostique. En revanche, une ETT négative avec une forte suspicion clinique doit pousser à l'ETO afin de dépister des lésions non visibles en ETT, surtout si le patient est porteur d'un matériel intracardiaque (prothèse valvulaire ou matériel de stimulation) ou si l'ETT initiale n'était pas de bonne qualité. Si l'ETO reste négative dans un contexte clinique fortement évocateur, il est licite de renouveler les examens dans les 5 à 7 jours qui suivent et d'envisager d'autres techniques d'imagerie [12].

4.2.2.2 La TOMOGRAPHIE PAR EMISSION DE POSITIONS AU 18FLUORO-DEOXY-GLUCOSE INTEGREE AVEC UN SCANNER (18F-FDG PET/SCAN):

PRINCIPE :

Il est réalisé en une seule acquisition (généralement à 1 h) après l'administration de 18F-Fdg, qui est activement incorporé in vivo par les leucocytes activés, les monocytes-macrophages et les lymphocytes T Cd4 + qui s'accumulent sur les sites d'infection [13].

Valves natives :

Le Pet/scan n'a pas de place en routine pour la détection des EI sur valve native vu sa très faible sensibilité qui ne dépasse pas les 14% [14].

Dispositif cardiaque implantable :

Selon plusieurs études, le diagnostic d'une infection liée à un appareil intracardiaque a une sensibilité de 80 à 89%, une spécificité de 86 à 100%, 94 à 100% VPP et 85– 88% VPn. le diagnostic d'infection sur sonde avait une sensibilité 24 à 100%, une spécificité de 79-100%, une VPP de 66-100% et une VPn de 73 à 100%. Le diagnostic d'infection de poche avait une sensibilité de 87 à 91%, une spécificité de 93 à 100%, 97%VPP et 81% VPn. [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Une autre étude a montré l'efficacité du scanner retardé par rapport à l'injection du ¹⁸F-Fdg (3 heure après), la sensibilité et la spécificité deviennent respectivement de 91% et 100%

pour l'appareil intracardiaque, 61% et 79% pour les sondes, et 94% et 100% pour le boîtier [22].

Prothèse valvulaire :

Le ^{18}F -Fdg PET / scan avait une sensibilité de 73 à 100%, une spécificité de 71 à 100% et de 67 à 100% VPP et 50-100% VPn pour le diagnostic d'endocardite infectieuse. L'ajout du ^{18}F -Fdg PET / scan aux critères de 52–70% à 91–97%. ^{18}F -Fdg la TEP / scan a montré des sensibilités similaires pour les végétations, les lésions péri valvulaires et la déhiscence valvulaire prothétique par rapport à l'échocardiographie [23, 24, 25, 26]. Le ^{18}F -Fdg PET / angio-TdM, a montré une supériorité dans le diagnostic de l'endocardite infectieuse avec une sensibilité de 91%, une spécificité de 91%, et 93% de VPP et 88% de VPn [27].

Au total, il n'existe pas d'examen spécifique du diagnostic d'endocardite. C'est la raison pour laquelle des critères diagnostiques précis ont été établis, critères récemment modifiés par les guidelines ESC 2015. Ces critères de Duke modifiés ESC 2015 permettent d'estimer la probabilité du diagnostic d'EI : certaine, possible ou non retenue [5].

Critères de Duke :

Les critères de Duke University (basés sur des données cliniques, écho-cardiographiques et microbiologiques) ont une performance moindre dans les EI sur prothèse valvulaire ou sur DEIC, pour lesquelles l'échocardiographie n'est pas concluante dans 30 % des cas. L'addition des résultats du scanner corps entier et cardiaque, de l'IRM cérébrale, du PET-scanner au ^{18}F FDG ou du SPECT-scanner aux leucocytes marqués peut améliorer la détection des phénomènes vasculaires silencieux et des lésions endocardique, et la sensibilité des critères de la Duke University. Le groupe de travail propose l'ajout de trois nouveaux critères de diagnostic, en caractères gras dans le tableau II [5].

Critères majeurs

1. Hémoculture positive

-Présence dans deux hémocultures différentes de micro-organismes communément rencontrés dans l'EI : *Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis*, micro-organismes du groupe HACEK, *Staphylococcus aureus* ; ou entérocoques (en l'absence de foyer primaire) ;
-ou hémocultures positives de façon persistante pour des micro-organismes susceptibles

d'engendrer une EI : au moins 2 hémocultures prélevées à plus de 12 heures d'intervalle ; ou 3 sur 3, ou la majorité d'au moins 4 hémocultures prélevées à plus d'une heure d'intervalle entre la première et la dernière ;

-ou une seule hémoculture positive à *Coxiella burnetii* ou titre d'anticorps antiphase I IgG > 1/800 [5].

2. Imagerie en faveur d'une EI

- échocardiographie montrant des signes d'EI : végétation, abcès, pseudo-anévrisme, fistule intracardiaque, perforation ou anévrisme valvulaire ; ou désinsertion partielle, nouvellement apparue, d'une prothèse valvulaire ;

-activité anormale autour du site d'implantation d'une prothèse valvulaire, détectée par un PET-scanner au 18FDG (uniquement si la prothèse a été implantée depuis plus de 3 mois) [5].

Critères mineurs

1. **Prédisposition** : atteinte cardiaque prédisposant ou toxicomanie par voie intraveineuse
2. **Température** $\geq 38^{\circ}\text{C}$
3. **Phénomènes vasculaires** (y compris ceux détectés uniquement par un examen d'imagerie) : embolie artérielle majeure, infarctus pulmonaire septique, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragies conjonctivales, lésions de Janeway;
4. **Phénomènes immunologiques** : glomérulonéphrite, nodosités d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde.
5. **Evidence microbiologique** : hémoculture(s) positive(s) ne réunissant pas les critères majeurs ci-dessus, ou évidence sérologique d'une infection en évolution due à un microorganisme pouvant causer une EI [5].

5 COMPLICATIONS :

Les manifestations cliniques de l'endocardite infectieuse (EI) peuvent atteindre pratiquement tous les organes et sont classiquement séparées en complications cardiaques et extracardiaques.

L'infection débute au niveau cardiaque par la formation d'une végétation, et s'étend ensuite localement avec majoration de la taille et du nombre de végétations, délabrement et destruction des tissus valvulaires et extension à l'espace péri-valvulaire.

Ces lésions anatomiques sont à l'origine de désordres hémodynamiques, le plus souvent à type de fuite valvulaire, et mènent fréquemment à l'insuffisance cardiaque qui est la complication la plus fréquente de l'EI.

Les complications emboliques sont très fréquentes, et peuvent toucher tous les territoires, cerveau, rate et rein le plus souvent pour les EI gauches, poumons pour les EI du cœur droit.

Les complications neurologiques peuvent être d'origine embolique, hémorragique et/ou infectieuse, sont souvent à l'origine du diagnostic d'EI et sont un facteur de mauvais pronostic [28].

6 TRAITEMENT

- Endocardite infectieuse à streptocoques oraux ou *bovis* :

-Sur valve native : pénicilline G ou amoxicilline (dont la dose doit être adaptée à la CMI du germe) ou ceftriaxone (pendant 4 semaines). En cas de bithérapie avec la gentamicine, durée possible de 2 semaines (si la souche a un bas niveau de résistance à la gentamicine). En cas d'allergie aux bêtalactamines : vancomycine ou téicoplanine pendant 4 semaines (durée de 2 semaines possible en cas de bithérapie avec la gentamicine).

-Sur valve prothétique la durée peut être prolongée à 6 semaines.

Endocardite infectieuse à entérocoques : amoxicilline + ceftriaxone durant 6 semaines, ou amoxicilline durant 4 semaines + gentamicine pendant 2 semaines. En cas d'allergie aux bêtalactamines : vancomycine durant 6 semaines + gentamicine pendant 2 semaines.

- Endocardite infectieuse à staphylocoques :

-Sur valve native : cloxacilline ou céfazoline (pendant 4 à 6 semaines) ± gentamicine (pendant 3 à 5 jours). En cas de SARM ou d'allergie aux bêtalactamines : vancomycine (pendant 4 à 6 semaines) ± gentamicine (pendant 3 à 5 jours).

-Sur valve prothétique : cloxacilline ou céfazoline + rifampicine (pendant au moins 4 à 6 semaines) + gentamicine (durant 15 jours). En cas de SARM ou d'allergie aux bêtalactamines : vancomycine + rifampicine (pendant au moins 4 à 6 semaines) + gentamicine (pendant 15 jours).

- Endocardite infectieuse à autres micro-organismes (*Coxiella burnetii*, *Brucella*, *Legionella pneumophila*, *Bartonella*, *Candida*, *Aspergillus*, etc.) : antibiothérapie spécifique [29 ;30].

Chapitre II :

Monographie DE

GENTAMICINE/VANCOMYCINE



1 La Gentamicine

1.1 Historique

La gentamicine appartient à la grande famille des antibiotiques et à la sous-famille des aminosides [31].

La Gentamicine est un aminoside à large spectre provenant de l'*Actinomycète micromonospora (purpurea et echinospora)*[32], bactéries gram positives largement présentes dans l'eau et le sol [33].

Elle a été étudiée et décrite pour la première fois par Weinstein en 1963 [32]. Par la suite, elle a été isolée, purifiée et caractérisée par Rousselot et ses collaborateurs en 1964. La fin des années soixante marque l'entrée de la gentamicine en milieu clinique. Cette découverte a marqué le commencement d'une recherche fructueuse qui a mené au développement de plusieurs autres aminosides [32].

La Gentamicine est couramment utilisée dans les infections graves et la guérison des infections causées par les Gram négatifs [33].

1.2 Structure chimique

Les aminoglycosides sont des oligosaccharides basiques, très polaires et hydrophiles. Au pH physiologique, ils sont chargés positivement en raison de la présence de nombreux groupes ammonium quaternaires [34].

Dans le cas de la gentamicine, les oses sont fixés par des liaisons osidiques engageant les hydroxyles portés par les carbones 4 et 6 du desoxy-2D-streptamine. Etant donné leur origine naturelle. La gentamicine est un mélange formé de trois composants ayant sensiblement la même activité [35]. (Voir Figure 1)

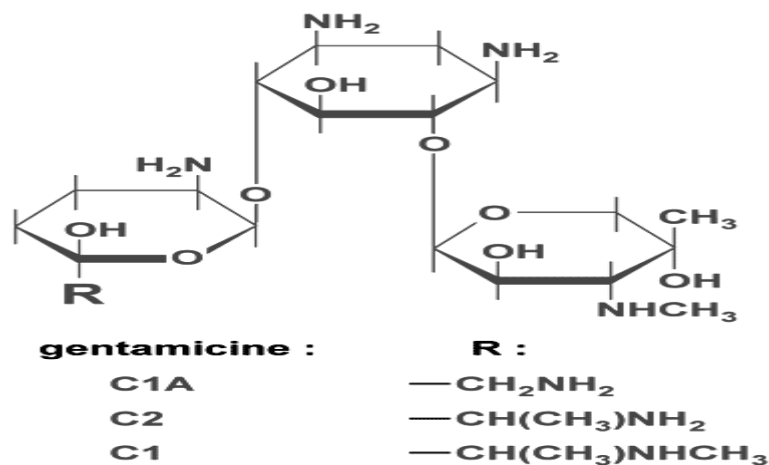


Figure 1 : Structure chimique de la Gentamicine.

1.3 Spectre d'activité

La gentamicine possède un large spectre d'activité : germes à gram négatif aérobies, staphylocoques et sur les bacilles à gram positif.

Les germes résistants :

- Tous les anaérobies.
- Acinetobacter.
- Streptocoques, Pneumocoques, Entérocoques.

1.4 Pharmacocinétique

1.4.1 Absorption

1.4.1.1 Voie Orale

En raison de leur forte charge positive les aminosides, qui ne sont pas solubles dans les lipides, sont faiblement absorbés via le tractus gastro-intestinal. Cependant, cette forme d'absorption peut être grandement augmentée par des pathologies au niveau du tractus gastro-intestinal [34].

1.4.1.2 Voie parentérale (IM / IV)

L'administration par voie parentérale (intramusculaire et intraveineuse) est donc préférable. Par voie intramusculaire, le pic plasmatique atteint en 1 heure est voisin de 4 à 6 µg/ml après

administration de 80 mg chez l'Homme. A la 6ème heure, le taux sérique est inférieur à 1 µg/ml

Pour la voie intraveineuse, la quantité de gentamicine à administrer est à diluer dans une solution pour perfusion (Glucose 5 % ou NaCl 0.9%) à raison de 50 à 200 ml environ en respectant une concentration maximale de 10 mg/ml [31].

1.4.2 Distribution

Après l'administration par voie parentérale, la GM peut être détectée dans le sérum, la lymphe, les tissus, les expectorations, ainsi que dans les liquides pleural, synovial et péritonéal, la vésicule biliaire, les poumons et la rate [36].

La GM passe à travers le placenta ; les concentrations fœtales peuvent être 30 % des concentrations plasmatiques maternelles. La GM est excrétée en faible quantité dans le lait maternel.

La GM ne franchit pas la BHE.

Son taux de fixation aux protéines plasmatiques est faible : moins de 10 %.

1.4.3 Métabolisme

La gentamicine n'est pas métabolisée dans l'organisme, mais elle est excrétée sous forme inchangée et microbiologiquement active.

1.4.4 Elimination

La Gentamicine est éliminée sous forme active essentiellement par voie rénale et faiblement par voie biliaire. L'élimination est indépendante de la dose [37].

L'élimination urinaire représente 80 à 90 % de l'élimination sur 24 h. Elle dépend de la vitesse de filtration glomérulaire. Ils subissent ensuite une réabsorption tubulaire modérée, saturable, suivie d'une excrétion secondaire de faible intensité [38]. Seulement environ 2% de la dose administrée sont excrétés extra-rénale lorsque la fonction rénale est normale.

Chez les patients ayant une fonction rénale altérée, la demi-vie d'élimination est prolongée en fonction du degré de l'atteinte rénale [36].

Les personnes âgées éliminent plus lentement la gentamicine que les jeunes adultes. (Voir tableau 3)

Tableau 3 : Demie de vie d'élimination en fonction rénale et en fonction d'âge

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 à 28 heures

1.5 Pharmacodynamique

1.5.1 Transport à l'intérieur des bactéries

Dans un premier temps, ces antibiotiques diffusent passivement au travers de la membrane externe (paroi cellulaire) par des pores (porines) en se liant à un récepteur externe de la bactérie. Ils sont ensuite transportés au-delà de la membrane interne par un processus de transport actif. Cette phase, qui implique un mécanisme de haute affinité, oxygène-dépendant et requérant de l'énergie est appelée « phase I Energydépendants » (EDP-1) [32].

1.5.2 Action sur le ribosome

Une fois que GM est pénétrée dans le cytoplasme, elle se lie à la sous-unité 30s du ribosome bactérien (Voir figure 2). Même si la sous-unité 30s du ribosome est la cible principale de la GM, une faible proportion de la GM se lie à la sous-unité 50s. Lorsque les sites de liaisons ribosomales sont saturés, il semble y avoir une seconde phase énergie-dépendante (EDP-2) par laquelle le transport est accéléré, permettant à une plus grande quantité d'antibiotique d'atteindre la cible. Ce mécanisme pourrait être causé par une production de protéines aberrantes qui s'insèrent dans la membrane cellulaire menant à l'altération de sa perméabilité et favorisant ainsi un transport accru de GM.

La GM perturbe ainsi le cycle normal des fonctions ribosomales en interférant au niveau de l'initiation de la synthèse protéique, menant à l'accumulation anormale de complexes initiateurs non-fonctionnels. De plus, elle se lie aux polysomes et interfèrent avec la synthèse protéique

en causant une mauvaise lecture et une terminaison prématurée de la traduction de l'ARNm. Une autre caractéristique de GM est leur capacité à induire une mauvaise lecture de l'ARNm, et ainsi de mauvais acides aminés sont introduits dans la chaîne polypeptidique croissante [32].

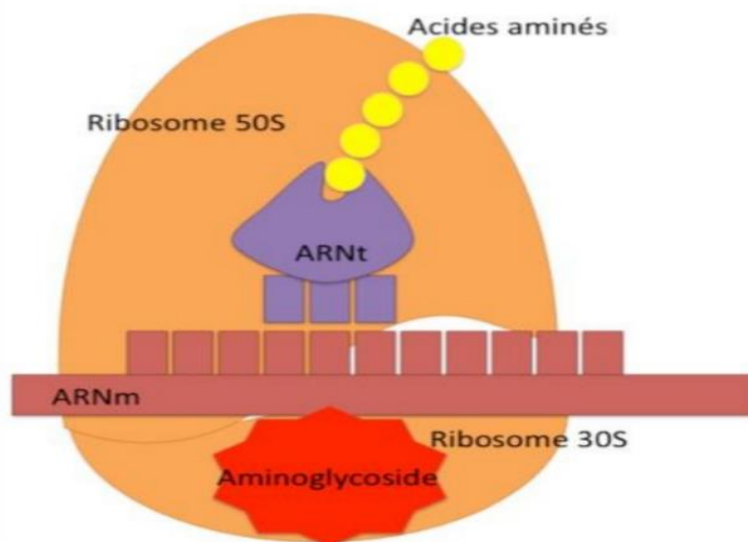


Figure 2 : Liaison de l'AG à la sous-unité 30S du ribosome bactérien et perturbation de la traduction des ARN messagers bactériens en protéines.

1.5.3 Effet post antibiotique

La gentamicine montre clairement un effet post-antibiotique in vitro et in vivo dans la plupart des modèles expérimentaux d'infections. Si les doses administrées sont suffisamment élevées, ces médicaments sont efficaces contre des infections causées par de nombreux microorganismes, même si la concentration dans le plasma et les tissus reste en dessous de la concentration minimum inhibitrice (CMI) pendant une partie de l'intervalle d'administration. L'effet post-antibiotique permet d'allonger l'intervalle de dosage sans perdre d'efficacité contre la plupart des bacilles Gram négatifs [37].

1.5.4 Résistance adaptative

Il s'agit de l'apparition d'une résistance phénotypique des bactéries ayant survécu à ce premier contact [39].

Leur CMI peut augmenter considérablement, et ce pendant un laps de temps, de l'ordre de quelques heures à 24 à 36 heures. Cette augmentation de CMI s'accompagne d'une diminution de la vitesse de bactéricide, ainsi que d'une diminution de l'EPA. Cette résistance adaptative dure tant qu'il y a de l'antibiotique dans le milieu. Le retour à la sensibilité normale de la bactérie est d'autant plus long que l'on multiplie ses contacts avec l'antibiotique pendant la phase de résistance adaptative. Cela plaide clairement en faveur d'un espacement des doses, afin de permettre à la bactérie de retrouver sa sensibilité normale [40].

1.6 Posologie et mode d'administration

1.6.1 Posologie

La dose quotidienne recommandée chez les adolescents et les adultes ayant une fonction rénale normale est de 3 à 6 mg/kg de poids corporel administrés en 1 seule fois (de préférence) ou en 2 fois au maximum.

La dose maximum quotidienne de 6 mg/kg peut être nécessaire pour le traitement des infections graves et lorsque la sensibilité de la bactérie est relativement faible. La durée de traitement doit être limitée de 7 à 10 jours. Une durée plus longue peut être nécessaire pour les infections graves et compliquées [37].

Insuffisance rénale, dose initiale de 1 mg/kg, à adapter ultérieurement aux taux sériques mesurés [41].

1.6.2 Mode d'administration

Le GM doit être administrée par voie intraveineuse, en perfusion de 30 minutes.

La voie sous-cutanée n'est pas recommandée (problèmes cinétiques, nécrose au site d'injection).

Les voies intraventriculaire et intrathécale peuvent être utilisées pour le traitement de certaines infections neuro-méningées [42].

1.7 Populations particulières

1.7.1 Grossesse et allaitement

1.7.1.1 Grossesse

La GM présent des effets indésirables à type de néphrotoxicité et de toxicité vestibulo cochléaire variables en fonction des molécules, des posologies et des durées de traitement. Leur prescription doit être courte et surveillée, notamment au plan rénal. La GM est de prescription déconseillée mais d'utilisation possible si elle est nécessaire, pour des infections maternelles sévères, en absence de contre-indication et pour des traitements courts (< 5 jours). Une évaluation rénale et auditive par otoémissions acoustiques devra être réalisée chez le nouveau-né [43].

1.7.1.2 Allaitement

La gentamicine est excrétée dans le lait maternel et a été détectée à faible dose dans le sérum des nouveau-nés allaites. La décision doit être prise soit d'arrêter l'allaitement soit d'arrêter/d'éviter le traitement par la gentamicine. Des diarrhées et des infections fongiques des muqueuses peuvent apparaître chez les nouveau-nés allaites, ce qui doit entraîner l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être gardée à l'esprit [41].

1.7.2 Insuffisance rénale

En présence d'une insuffisance rénale préexistante, qu'elle soit aiguë ou chronique, les aminosides ne seront utilisés que s'ils sont absolument nécessaires. Toutes les alternatives non néphrotoxiques possibles devront être recherchées. Si un aminoside est néanmoins prescrit, il est indispensable de :

- Privilégier le schéma en dose unique journalière.
- Pratiquer des dosages plasmatiques (pic et résiduel) pour ajuster les posologies et les intervalles entre chaque injection.
- Privilégier les durées courtes de traitement (en règle générale : 1 ou 2 injections).
- Tenir compte des autres facteurs de risque favorisant la néphrotoxicité des aminosides.
- Surveiller régulièrement les fonctions rénale et auditive [42].

1.7.3 Obésité

Les aminosides étant hydrosolubles et se distribuant mal dans les graisses, le volume de distribution rapporté au poids est diminué. Pour éviter un surdosage, la posologie en mg/kg doit être calculée en fonction du poids corrigé. Poids corrigé = poids idéal + 0.43 x surcharge pondérale (Surcharge pondérale = poids total – poids idéal) [42].

1.7.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

En raison de la diminution du taux de filtration glomérulaire associée au vieillissement, une adaptation posologique peut être nécessaire chez les patients âgés. La GM doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement vestibulaire ou cochléaire préexistant [41].

1.7.5 Enfants (≤ 12 ans)

Une adaptation posologique est nécessaire chez les enfants (y compris chez les nourrissons et les nouveau-nés, prématurés ou à terme). La gentamicine pour injection doit être administrée avec prudence et seulement s'il n'existe aucune autre option thérapeutique [36].

1.8 Toxicité

1.8.1 Néphrotoxicité

L'atteinte rénale consécutive à l'administration d'un médicament ou à l'exposition à un autre xénobiotique est une situation fréquente en clinique. Le rein est un organe particulièrement exposé à la toxicité des xénobiotiques puisqu'il est très irrigué (25% du débit cardiaque). La filtration glomérulaire du sang en vue de la formation d'une urine primitive, l'activité tubulaire associée en vue du processus de sécrétion et réabsorption de certains composés ainsi que l'existence d'un gradient osmotique corticomédullaire font que l'ensemble des structures rénales peuvent être concernées par une atteinte néphrotoxique[31].

1.8.1.1 A. Mécanisme de la néphrotoxicité

Au niveau cellulaire, l'absorption de la gentamicine conduit à des modifications caractéristiques morphologiques des lysosomes avec la formation de corps myéloïdes, qui a été largement étudiée notamment sur des modèles de culture cellulaire. Un mécanisme de transport spécifique a été identifié dans les cellules épithéliales des tubules proximaux, qui

accumulent la gentamicine à des niveaux plus élevés que ceux détectés dans le plasma. Il a été rapporté que la mégaline, un récepteur d'endocytose géant abondamment exprimé à la membrane apicale des tubules rénaux proximaux, joue un rôle important dans la liaison et de l'endocytose de la gentamicine dans les cellules des tubules proximaux. Les cellules tubulaires subissent des altérations métaboliques à l'origine d'une diminution de l'ATP intracellulaire (voir figure 3) [33].

Il a été estimé que plus de 30% des patients traités avec des aminosides sur une période de plus de sept jours montrent des signes de néphrotoxicité. Cependant, il n'existe pas d'unanimité dans la littérature selon les mécanismes d'action possibles de ceux-ci, ou des facteurs qui peuvent moduler la néphrotoxicité [32].

Les mécanismes pathologiques impliqués dans la néphrotoxicité induite par la gentamicine comprennent plusieurs mécanismes : l'induction de stress oxydatif, l'apoptose, la nécrose, la régulation de facteur de croissance transformant B (TGF-B), l'élévation de l'endothéline I et l'augmentation de monocytes / macrophages infiltration [33].

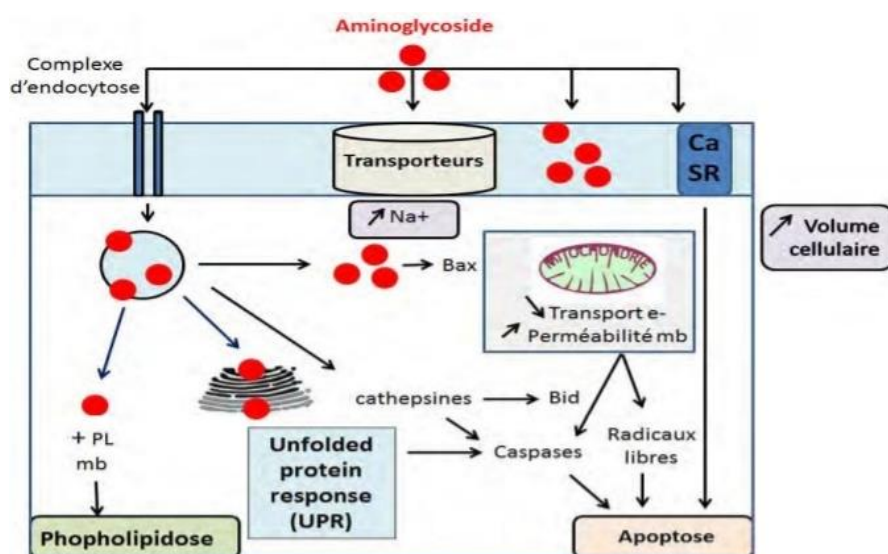


Figure 3: Mécanismes expliquant la toxicité tubulaire directe de la gentamicine.

A. Augmentation de la phospholipidose

La néphrotoxicité de la gentamicine est une phospholipidose due à l'inhibition des enzymes responsables du métabolisme des phospholipides.

Comme la néphrotoxicité induite par la gentamicine est principalement une conséquence des lésions de membranes cellulaires, et que l'un des constituants essentiels des membranes cellulaires sont des phospholipides ont étudié l'influence de l'administration des phospholipides sur la néphrotoxicité. Ils ont constaté qu'un traitement par les phospholipides, réduit la néphrotoxicité sans affecter la concentration rénale de la gentamicine. Cet effet protecteur a été attribué à une amélioration du recyclage des phospholipides membranaires et une accélération de l'activité de régénération des cellules des tubules rénaux. Il est également possible que les phospholipides puissent protéger la phospholipase et la sphingomyélinase de l'inhibition par la gentamicine [33].

B. La gentamicine provoque un stress oxydatif

La gentamicine pourrait augmenter la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme les anions superoxydes, le radical hydroxyle, les peroxydes d'hydrogène et des espèces réactives de l'azote (RNS) dans le cortex rénal qui a finalement conduit à la détérioration structurale et fonctionnelle rénale (voir figure 4).

En outre, les lésions rénales induites par la gentamicine sont associées à des élévations marquées dans les niveaux de la lipo-peroxydation, la formation de nitrotyrosine, et l'oxydation des protéines dans le cortex rénal[33].

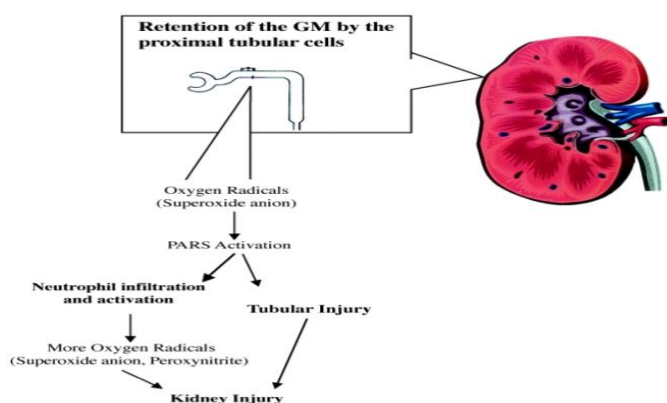


Figure 4 : Schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine.

C. Inhibition de la Na⁺, -K, +ATPase

La gentamicine inhibe la Na⁺/K⁺ ATPase dans les cellules de tubule rénal quand il accède au cytoplasme [33].

D. Effet sur les Facteurs vasculaires

En plus des facteurs tubulaires, l'insuffisance rénale induite par la gentamicine pourrait influencer l'expression des facteurs vasculaires. La gentamicine active le système rénine angiotensine et augmente sa concentration dans l'endothélium rénal. D'autres ont également constaté que le traitement par la gentamicine augmente la teneur en rénine glomérulaire [31].

E. Atteintes lysosomales

En raison de l'accumulation dans les lysosomes du tubule proximal, une altération de la fonction de ces organites peut être un mécanisme important conduisant à une altération de l'activité tubulaire proximale. La gentamicine réduit le catabolisme des protéines rénales en diminuant l'activité des enzymes lysosomales.

F. Lésion mitochondriale

Les lésions mitochondriales jouent un rôle dans la pathogénèse de néphrotoxicité de la GM. Elle inhibe la phosphorylation et altère la production d'énergie cellulaire.

G. La gentamicine induit une augmentation de la taille des reins

Au niveau macroscopique, les études faites sur des rats traités à la gentamicine montrent qu'il existe une augmentation de la taille du rein et une décoloration globale (reins plus pâles) qui s'intensifient en fonction du stade de l'insuffisance rénale aiguë.

La gentamicine induit une nécrose des cellules tubulaires proximales

La néphrotoxicité engendre une nécrose aiguë des cellules tubulaires et des processus de dégénération et régénération tubulaire.

La gentamicine induit une inflammation

La lésion rénale induite par la gentamicine stimule des manifestations inflammatoires par le recrutement d'une molécule d'adhésion intercellulaire (ICAM)-1 et des monocytes chimiotactique protéine (MCP-1) au niveau du site de lésion qui améliorent la migration des monocytes et des macrophages vers le site de la lésion tissulaire, conduisant finalement à la pathogénèse rénale.

La gentamicine induit une apoptose des cellules tubulaires proximales

Premièrement, les études de localisation de drogue, en utilisant des approches morphologiques, ont montré que, outre les lysosomes, la gentamicine a également accès partiellement à l'appareil de Golgi d'où il traverse le réticulum endoplasmique, le cytosol, et l'espace intermembranaire des mitochondries. Deuxièmement, l'apoptose se produirait dès le

début dans les tubules proximaux des animaux traités avec la gentamicine dans des conditions cliniquement pertinents en ce qui concerne la dose et la durée du traitement.

Gentamicine induit une prolifération et une apoptose dans les glomérules rénaux et les cellules mésangiales

La gentamicine peut altérer la fonction de filtration glomérulaire par la contraction des cellules mésangiales, stimulation de la prolifération cellulaire, et par l'apoptose mésangiale avec aucun changement dans le nombre total de cellules.

Cependant, la prolifération et l'apoptose simultanée ne sont pas spécifiques aux dommages induits par la gentamicine. En fait, les deux sont observées dans de nombreux modèles étiologiques d'atteinte rénale. La prolifération et l'apoptose ont été également décrites dans les cellules tubulaires, glomérulaires, et interstitielles. Ces effets peuvent indiquer que soit la prolifération ou l'apoptose (ou les deux) pourraient être (au moins dans certaines circonstances physiopathologiques) la conséquence de l'homéostasie tissulaire comme une réponse sur les cellules cibles.

La gentamicine provoque l'apoptose dans les lignées de cellules tubulaires rénales avec modification consécutive de la perméabilité des lysosomes, le déclenchement de la voie mitochondriale, et l'activation de la caspase-3, qui est en corrélation avec un effet toxique fort constamment vu in vivo au niveau tubulaire. Par ailleurs, dans les cellules mésangiales en raison d'une absorption inférieure que celle observée au niveau des cellules tubulaire proximale rend cette concentration intracellulaire insuffisante pour déclencher une apoptose sévère [33].

1.8.2 Ototoxicité

Pour ce qui concerne la GM, une vestibulotoxicité prédominante sur une cochléotoxicité est noté. L'Ototoxicité serait provoquée par plusieurs mécanismes concomitants : perturbation de la synthèse protéique mitochondriale, hyperactivation des récepteurs et formation de radicaux libres. Cette toxicité serait à la fois dépendante de la dose d'exposition et liée à une prédisposition génétique [31].

La GM 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 GM chez des sujets prédisposés, porteur d'une mutation des ribosomes mitochondriaux, par réaction idiosyncrasique.

L'ototoxicité causé par la gentamicine est souvent bilatérale, symétrique et irréversible. L'incidence de l'ototoxicité induite par la gentamicine varie de 2 % à 25 % de patients traités, avec des variations selon la durée d'exposition [44].

Cet effet ototoxique peut survenir après administration parentérale (intraveineuse ou intramusculaire), orale, locale ou par aérosols [45].

1.9 Interactions médicamenteuses

L'addition d'un aminoside à un autre traitement antibiotique présente de nombreux avantages :

- Elargissement du spectre.
- Activité synergique.
- Augmentation de la bactéricidie.
- Prévention de l'émergence de mutants résistants [34].

1.9.1 Myorelaxants et éther

L'activité neuromusculaire bloquante des aminosides est augmentée par l'éther et les myorelaxants. Si la gentamicine est administrée pendant ou juste après une intervention, le blocage neuromusculaire peut être augmenté et prolongé si des myorelaxants non dépolarisants sont utilisés. Ces interactions peuvent entraîner des blocages neuromusculaires et une paralysie respiratoire. L'injection de chlorure de calcium peut reverser le blocage neuromusculaire dû aux aminosides.

1.9.2 Anesthésie au méthoxyflurane

La GM peut augmenter les lésions des reins causées par le méthoxyflurane. Lorsqu'ils sont utilisés ensemble, des néphropathies extrêmement graves sont possibles. L'anesthésiste doit être informé avant l'intervention de l'utilisation d'aminosides.

1.9.3 Médicaments potentiellement néphrotoxiques ou ototoxiques

En association avec une bêtalactamine, la GM permet une diminution rapide de l'inoculum bactérien, rendant rapidement possible le passage à une monothérapie par la seule bêtalactamine. Dans les infections à *Listeria*, les aminopénicillines seules n'ont pas d'activité

bactéricide, mais une synergie bactéricide est obtenue en association avec la gentamicine. Dans les infections à entérocoques une synergie avec les aminopénicilines existe, si la résistance aux GM est de bas niveau. Le même type d'effet peut s'observer pour une proportion notable de souches de streptocoque viridans et de streptocoque du groupe B[42].

1.9.4 Autres antibiotiques

Une diminution de la demi-vie plasmatique de la gentamicine a été rapportée chez les patients ayant une fonction rénale gravement altérée et recevant de manière concomitante de la carbenicilline et de la gentamicine [37].

1.10 Effet indésirable

- Parmi les effets indésirables associés à GM, les plus fréquemment signalés sont la néphrotoxicité (y compris une insuffisance rénale aiguë, une nécrose des tubules rénaux et une néphropathie toxique) et l'ototoxicité (y compris une perte auditive irréversible) qu'ils sont situés au-dessus.
- Troubles hématologiques et troubles du système lymphatique : anémie, leucopénie, granulocytopénie, agranulocytose transitoire, éosinophilie, augmentation ou baisse de la numération des réticulocytes et thrombocytopénie.
- Troubles visuels.
- Troubles gastro-intestinaux : anorexie, nausées, hypersalivation, vomissements, perte d'appétit, perte de poids, stomatite et hémorragie gastro-intestinale.
- Troubles généraux et réactions au site d'administration : irritations localisées, brûlure généralisée, phlébite, alopecie, douleur au site d'injection, atrophie des tissus sous-cutanés ou nécrose adipeuse suggérant une irritation locale, réaction fébrile, infection au site d'injection, thrombose veineuse ou phlébite prenant naissance au site d'injection et extravasation.
- Troubles hépatobiliaires : splénomégalie et hépatomégalie transitoire.
- Troubles du système immunitaire : syndrome de Stevens-Johnson, œdème laryngé, bronchospasme, réactions anaphylactoïdes, syndrome de Lyell, érythème polymorphe, purpura, splénomégalie, hépatomégalie transitoire, engourdissement, fourmillements, fièvre, éruptions cutanées, urticaire, prurit et démangeaisons.

- Investigations : augmentation des taux de transaminases sériques (SGOT et SGPT), de LDH sérique et de bilirubine, diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite.
- Troubles métaboliques et nutritionnels : hypervolémie.
- Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs : douleurs articulaires.
- Troubles du système nerveux : paresthésie du nerf trijumeau, étourdissements, vertiges, ataxie, nystagmus, engourdissement, fourmillements, contractions musculaires, tremblements, neuropathie périphérique, encéphalopathie, convulsions, syndrome myasthénique, crises épileptiques, méningite séreuse, céphalées, léthargie, confusion et dépression.
- Troubles psychiatriques : syndrome cérébral organique aigu.
- Troubles urinaires et rénaux : insuffisance rénale, élévation du taux d'azote uréique du sang, augmentation du taux sanguin de créatinine, oligurie, protéinurie, azotémie non oligurique, présence de cylindres et cellules, aminoacidurie, acidose métabolique, pertes électrolytiques, hyponatrémie, hypokaliémie, hypocalcémie et hypomagnésémie.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dépression respiratoire, détresse respiratoire et fibrose pulmonaire.
- Troubles vasculaires : tachycardie, hypotension et hypertension.

1.11 Contre-indication

- Allergie aux aminoglycosides (rare).
- Myasthénie et bloc neuromusculaire (anesthésie, curares).
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale [41].

2 LA VANCOMYCINE.

2.1 Historique

Le 20^{ème} siècle fut l'âge d'or des plus grandes découvertes dans le domaine scientifique. Parmi toutes ces innovations la découverte et le développement des antibiotiques représenta

un énorme progrès qui a révolutionné l'histoire des sciences médicale et a permis de réels progrès thérapeutiques. C'est ainsi qu'en 1928, Fleming découvre la pénicilline, il s'en suivit d'autres antibiotiques dont les glycopeptides représentés par la TEICOPLANINE et la VANCOMYCINE.

La vancomycine est découverte sur des cultures d'Actinomycètes :

Streptomyces orientalis, ce glycopeptide tricyclique a été découvert en 1956 dans le sol de la jungle de BORNEO. Cet antibiotique a occupé la 1^{ère} place des drogues anti-staphylococcique majeurs en raison de son spectre étroit et de l'absence relative de résistance.

La vancomycine est un antibiotique temps dépendant, actif sur les bactéries gram+, l'usage de cette molécule est réservé aux hôpitaux pour la prise en charge d'infections due à des germes multi-résistants pour lesquelles il représente le dernier rempart thérapeutique. Cependant, l'efficacité remarquable de la vancomycine sur ces germes s'est accompagnée d'une utilisation massive et répétée en santé humaine et animale. Ce phénomène a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre la vancomycine [46].

2.2 Structure chimique

Les formules brutes de la vancomycine et de son sel sont les suivantes

- La vancomycine : $C_{66}H_{17}Cl_2N_9O_{24}$ poids moléculaire : 1449g/mol.
- Chlorhydrate de vancomycine : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$; HCL poids moléculaire : 1486g/mol.

La figure 5, illustre la taille et la complexité de la vancomycine. Les chimistes décrivent un glycopeptide tricyclique auquel sont rattachés deux tyrosines chlorées, trois phénylglycines substituées, du glucose, un sucre aminé (la vancosamine), de la N-Méthyl-leucine et de l'acide amide aspartique. (Voir figure 5)

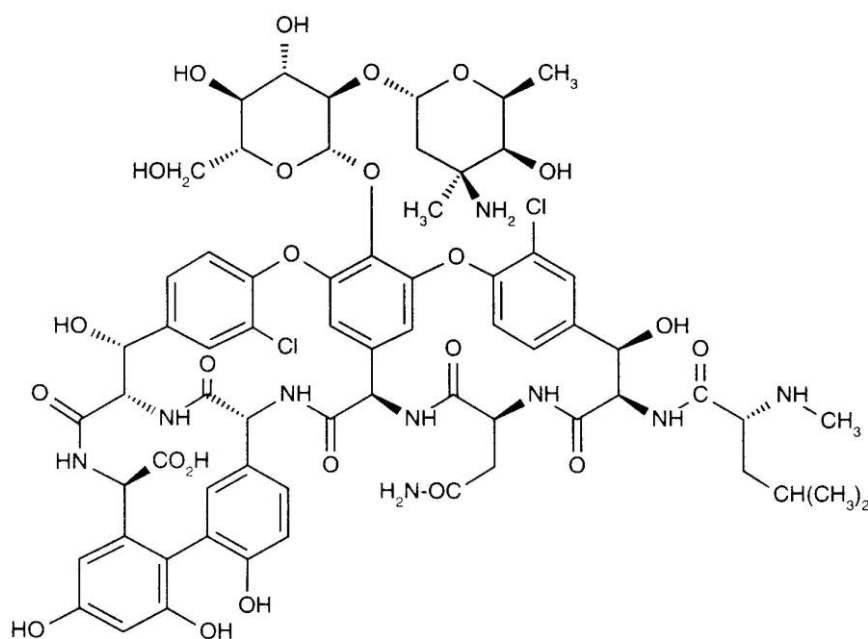


Figure 5: la formule chimique développée de la vancomycine.

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

Le chlorhydrate de vancomycine est une poudre blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau. En revanche, elle est peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans le chloroforme [47]. Sa solubilité dans l'eau dépend du pH. Ainsi la vancomycine est très soluble au pH de reconstitution (pH=4), alors que sa solubilité diminue lorsque le pH tend vers la neutralité. En fin, la vancomycine est soluble en pH alcalin mais ce dernier lui confère une instabilité en solution.

2.3 Le spectre d'activité

Le spectre de la vancomycine est considéré comme étroit puisqu'elle agit principalement sur les bactéries à gram positif.

Le peptidoglycane localisé sur la face externe de la membrane interne cytoplasmique, est accessible à la vancomycine que chez les bactéries à gram positif, pour qui la membrane externe ne constitue pas un frein à la diffusion de la vancomycine. Ainsi, la vancomycine est active sur les *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus aureus* à coagulase négative, que ces souches

soient sensibles ou non à la pénicilline. Toutes les souches de pneumocoques testés, incluant des souches résistantes à la pénicilline, sont sensibles à la vancomycine. Ainsi, ce dernier est actif sur les staphylocoques du groupe A, B, C et G sur les entérocoques ainsi que sur la grande majorité des souches de streptococcus viridans et streptococcus bovis.

La vancomycine est également active sur des anaérobies gram positif tels que *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* et certains bacilles gram positif tels que *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes* et *Borrelia burgdorfi*. En revanche, la vancomycine est inactive sur la plupart des bactéries gram négatif par défaut de pénétration à travers la membrane externe. En effet, cette molécule hydrophile est bien trop volumineuse pour traverser les porines de la membrane externe de ces bactéries à gram négatif [48].

Certaines bactéries à gram positif sont résistantes, en particulier *Nocardia*, *leuconostoc*, certains *Lactobacilles*, certains Entérocoques (*Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus*) et toutes les bactéries à gram négatif : la vancomycine ne peut pas traverser la paroi externe des bactéries à gram négatif [49].

2.4 La pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la vancomycine est très variable d'un sujet à l'autre. La détermination des taux sériques est donc essentielle afin d'obtenir des concentrations sériques bactéricides nécessaires à son activité temps-dépendantes afin d'optimiser sa tolérance [50].

2.4.1 Absorption

La vancomycine usuellement administrée par IV ou Orale. En débit d'une biodisponibilité satisfaisante, la voie intramusculaire n'est pas utilisée en raison d'une possible nécrose tissulaire au point d'injection, de plus, cette voie d'administration est très douloureuse pour le patient. La voie préférentielle est donc la voie IV avec une durée de perfusion de 1 heure. Certains auteurs recommandent de ne pas perfuser plus de 7,5 à 15 mg/min [51]. Chez le sujet à fonction rénal normale, les concentrations sériques sont proportionnelles à la dose administrée.

La vancomycine peut être également administrée par voie intrapéritonéale. Ainsi, 54 à 65% d'une dose de vancomycine administrée est absorbée en 6h. En revanche, les données concernant son administration par voie intratrachéale, intracardiaque ou intra vitréenne restent limitées à ce jour.

Par voie orale, la vancomycine n'est pratiquement pas absorbée chez la plupart des patients (la biodisponibilité < 10%) [52].

2.4.2 Distribution

La vancomycine répond à un modèle pharmacocinétique à trois compartiments. Après administration IV, il est possible de discerner une phase de distribution rapide ($t_{1/2}$ = 7 à 15 minutes) et deux phases de distributions lentes, une phase avec une demi-vie de 6 à 8h, il existe néanmoins de grandes variations interindividuelles de la demi-vie notamment chez les enfants et les nouveau-nés. La demi-vie moyenne de la vancomycine est de 6 heures.

La pharmacocinétique de la vancomycine est linéaire aux doses habituellement utilisées en thérapeutique et la concentration maximale obtenue est fonction de la dose et de la durée d'administration.

La liaison aux protéines plasmatiques est diversement appréciée selon les études. Elle varie entre 30 à 60% elle s'effectue surtout sur l'albumine.

La vancomycine se distribue rapidement dans les tissus mous ce qui permet d'obtenir des concentrations élevées dans le foie, les reins, la rate, le poumon et le tissu cardiaques, péritonéaux, d'ascites et synoviaux.

Chez les patients présentant des fonctions rénales normales, les concentrations sont plus élevées après administration répétée suggérant qu'une accumulation de vancomycine puisse survenir dans ces liquides au cours d'un traitement prolongé. Par contre, la diffusion est mauvaise dans les tissus gras, le tissu osseux et dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) lorsque les méninges sont saines. La pénétration de la vancomycine dans le LCR augmente lorsque les méninges sont inflammatoires mais sujette à de grandes variations individuelles (elle varie de 7 à 20 % si les méninges sont inflammatoires). L'administration par voie intrarachidienne peut être utilisée lorsque le pronostic vital est en jeu.

En fin, la diffusion est pratiquement négligeable dans la bile et l'humeur aqueuse.

Des concentrations thérapeutiques ont été obtenues dans le liquide de dialyse péritonéale, après injection intraveineuse, mais avec une très grande variabilité interindividuelle pouvant s'expliquer par l'état infectieux et la susceptibilité individuelle [53-54].

2.4.3 Métabolisme

La vancomycine est très peu métabolisée, approximativement 80 à 90% d'une dose administrée par voie IV peut être retrouvée sous forme inchangée dans les urines de 24h [55]. Le foie serait impliqué minoritairement dans le métabolisme de la vancomycine puisque de

faibles quantités sont retrouvées dans la bile après la dose administrée par conséquent, il a été suggéré que l'insuffisance hépatique ne pouvait pas altérer de manière significative la pharmacocinétique de la vancomycine, et ce pour engendrer des adaptations posologiques [56].

2.4.4 Elimination

L'élimination biliaire se fait en faible quantité et représente environ 50% du taux sérique. L'élimination de la vancomycine est urinaire sous forme inchangée par filtration glomérulaire pour 80 à 90% de la dose injectée.

Les concentrations dans les urines sont élevées, de 100 à 500 mg/l. Lors de l'administration par voie orale, la concentration dans les selles peut atteindre 4000 mg/l [53].

A. Les facteurs influençant la pharmacocinétique

Certains facteurs physiologiques ou physiopathologiques sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique de la vancomycine. Ces facteurs sont responsables de la variabilité interindividuelle qu'il faut prendre en compte dans l'adaptation individuelle des posologies [53].

- **Clairance de la créatinine**

La clairance de la créatinine explique en partie la variabilité de la clairance de la vancomycine. Une revue de littérature de 25 modèles pharmacocinétique de population de la vancomycine réalisés sur des populations de nouveau-née, adultes ou de patients âgés rapporte que la clairance de la créatinine explique 20 à 30% de la variabilité interindividuelle de la clairance de la vancomycine.

- **Age**

La clairance de la vancomycine varie de manière importante avec l'Age. Les enfants éliminent la vancomycine deux fois plus vite que les adultes. Chez le sujet âgé, on constate une diminution de la clairance de la vancomycine et de la demi-vie d'élimination.

- **Poids**

Chez l'obèse, la demi-vie d'élimination est plus rapide donc la posologie doit être adaptée, notamment en diminuant l'intervalle entre les prises.

- **Insuffisance rénale**

La vancomycine éliminée essentiellement par voie rénal, 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 à 9 jours. Les dosages sériques journaliers sont nécessaires pour permettre l'adaptation posologique, soit en diminuant la dose, soit en espaçant les prise.

2.5 Pharmacodynamie

Les groupements fonctionnels et ionisables de la vancomycine se lient facilement à des ions métalliques et forment des complexes avec certains peptides des membranes bactériennes [57].

A ce jour, trois types de mécanisme d'action ont été identifiés pour la vancomycine :

- Une inhibition de la synthèse de peptidoglycane par inhibition des réactions de transpeptidation et de transglycosilation [57].
- Un effet direct sur la membrane cytoplasmique : augmentation de la perméabilité [58].
- Une inhibition de la synthèse de l'ARN [59].

Cependant, le mécanisme d'action moyen reste l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane (Voir figure 6).

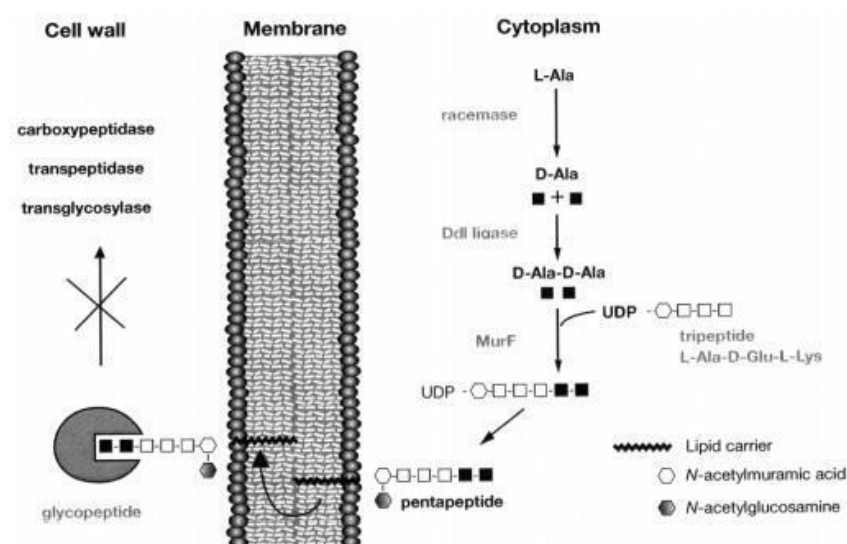


Figure 6: inhibition de la synthèse de peptidoglycane par la vancomycine au sein de la bactérie [60].

2.5.1 Rappel sur la synthèse du peptidoglycane

2.5.1.1 Structure du peptidoglycane

Le peptidoglycane principal constituant de la paroi des bactéries à gram positif, est une macromolécule constituée de chaînes linéaires polysaccharidiques reliées entre elles par de courtes chaînes peptidiques. A la suite de la polymérisation des sous-unités de peptidoglycane, il en résulte une structure réticulée [61].

Chaque sous-unité de peptidoglycane est composée d'un disaccharide incluant un N-acide acétylmuranique (NAM), et une chaîne à 5 acides aminés reliée par une liaison amide au NAM.

2.5.1.2 Synthèse du peptidoglycane

Les précurseurs NAM, NAG et le penta peptide sont synthétisés au sein du cytoplasme, puis assemblés sur un transporteur lipidique spécifique dans la membrane cytoplasmique (l'indécaprényl phosphate). Ce dernier va transférer la sous-unité sur la face externe de la membrane interne cytoplasmique où se localisent les enzymes capables d'insérer le disaccharide penta peptide dans le peptidoglycane préexistant.

Ces enzymes peuvent être groupées en deux systèmes

- Un système de biosynthèse.
- Un système régulateur.

Le système de biosynthèse permet l'intégration de la sous-unité dans le peptidoglycane par deux types de liaisons : des liaisons inter osidiques et inter peptidique. Ces liaisons sont assurées par des enzymes appelées : protéines de liaison aux pénicillines (PLP) de haut poids moléculaire, qui sont les transglycosylases et les transpeptidases. Ainsi les transglycosylases sont responsables de la polymérisation linéaire polysaccharidique (liaison inter osidique β 1-4). Les transpeptidases sont responsables de la réticulation du peptidoglycane par la formation des ponts peptidiques entre les chaînes de polysaccharides (liaisons interpeptidique) Le substrat des transpeptidases est le dipeptide D-alanyl-D-alanyl (D-ala-D-ala) terminal du pentapeptide.

Le système régulateur comporte les PLP de bas poids moléculaire : les carboxypeptidases et les endopeptidases. Elles assurent la régulation de la réticulation du peptidoglycane, C'est-à-dire le nombre de ponts peptidiques intervenant dans la rigidité et la forme de la paroi.

Les carboxypeptidases hydrolysent le dernier D-alanine du pentapeptide, ce qui entraîne une diminution du nombre de D-ala-D-ala disponible pour la transpeptidation.

Les endopeptidases hydrolysent les ponts peptidiques déjà formés.

L'activité conjointe de ces deux systèmes est donc nécessaire au maintien de la structure cohérente de la paroi bactérienne [62]. (Voir Figure 7)

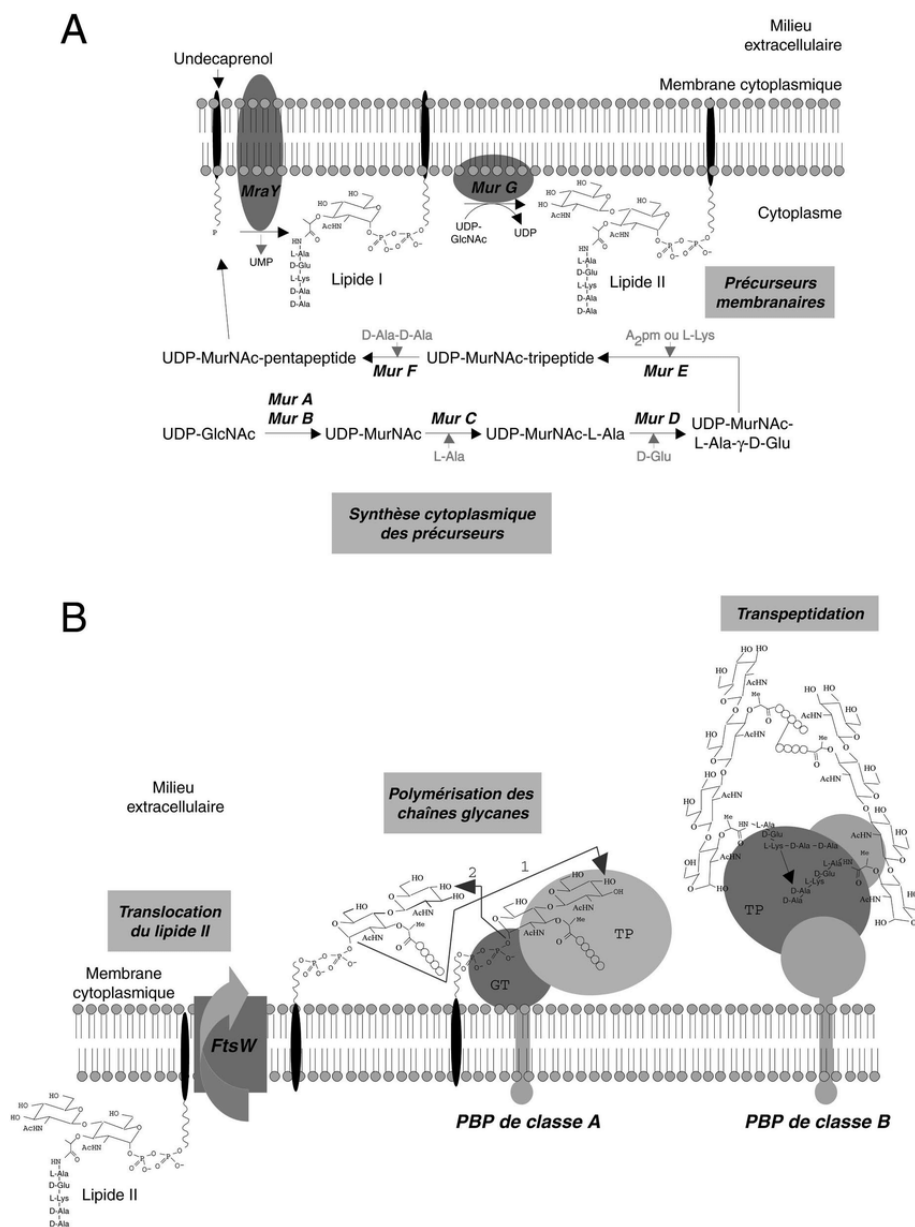


Figure 7: schéma globale de la synthèse de peptidoglycane .

2.5.2 Inhibition de la synthèse de peptidoglycane par la vancomycine

L'acide aminé en position N-terminal (N-méthyl-leucine) de la vancomycine se fixe de façon spécifique aux peptides porteurs de la séquence, D-al-D-ala, par l'intermédiaire de groupement hydroxyles libre.

La vancomycine masque ainsi le site d'action des transpeptidases qui ne peuvent plus assurer la formation des ponts peptidiques qui ne peuvent plus assurer la formation des ponts peptidiques. De plus, l'encombrement stérique de la molécule est tel qu'il altère la polymérisation linéaire inter osidique assurée par les transglycosylation qui provoque un arrêt de la synthèse du peptidoglycane, constituant essentiel de la paroi bactérienne. Au final, la vancomycine inhibe la croissance de la paroi bactérienne [59]. (Voir Figure 8)

Parmi les antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi, la vancomycine agit à un stade plus précoce que les β -lactamine dans la synthèse du peptidoglycane et plus tardivement que la fosfomycine.

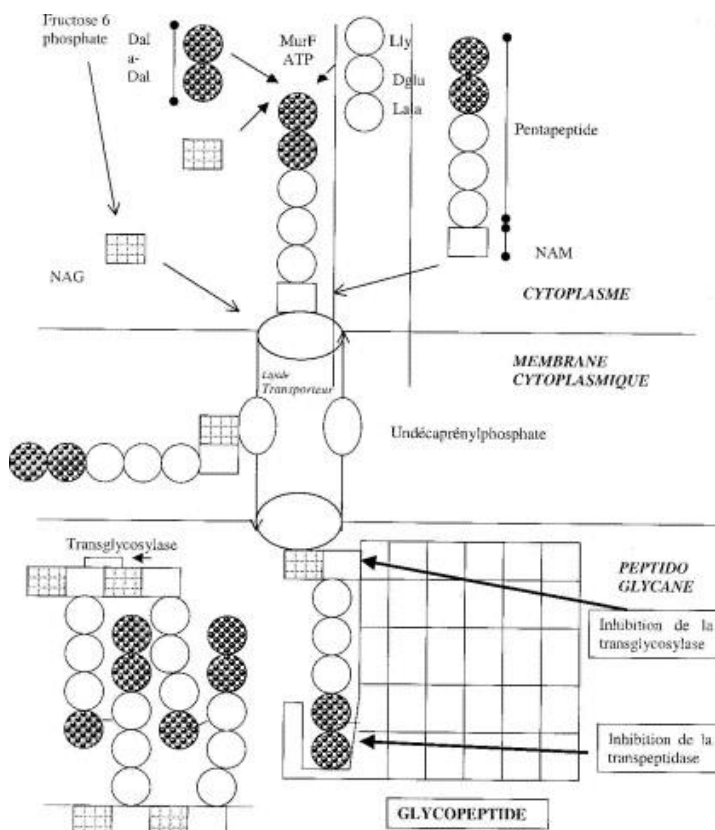


Figure 8: mécanisme d'action principal de la vancomycine.

2.6 La posologie

La vancomycine s'administre soit en perfusion intraveineuse intermittente, perfusion lente de 45 à 60 minutes, soit de plus en plus en perfusion continue. La perfusion continue est intéressante compte tenu du fait que la vancomycine est un antibiotique temps dépendant, son action bactéricide est plus importante si on augmente le temps de contact de la vancomycine avec les germes sur le site infecté. La posologie dans ce cas est de 30 à 60 mg/kg/j, après une dose de charge de 15 mg/kg sur une durée de 1 à 2 heures. La dose journalière chez l'adulte à fonction rénale normale est de 2g par jour, soit 30mg/kg/j.

L'administration par voie orale est utilisée pour le traitement des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*, bien que le traitement actuel préconise en première intervention l'utilisation du métronidazole, pour éviter de favoriser la sélection de bactéries résistantes à la vancomycine [53].

2.7 Toxicité

2.7.1 La néphrotoxicité

La filtration et les mécanismes de transport actif au niveau des tubules proximaux provoquent des dommages causés par la prolifération accrue des cellules épithéliales, ce qui est à l'origine d'une consommation accrue en oxygène et d'une augmentation importante des concentrations en ATP.

La néphrotoxicité est réversible chez quasiment tous les patients après l'arrêt du traitement. Chez les nouveau-nés, une néphrotoxicité induite par la vancomycine est plus rare et également réversible.

L'incidence de la néphrotoxicité est d'environ 5% chez l'adulte sous monothérapie, mais peut atteindre 22 à 35% en cas de Co-thérapie avec un Aminoglycoside [63].

La vancomycine est un peptide de petite taille (14446 daltons) librement filtré par le glomérule et excrété sous forme inchangée dans les urines. Son volume de distribution est de 0,4-1 l/kg. La liaison de la vancomycine aux protéines plasmatiques est de 1 à 50 %. Il existe par ailleurs une sécrétion tubulaire de la vancomycine pouvant impliquer le système de transport cationique organique, comme le montre plusieurs études. La toxicité de la vancomycine est tubulaire, même si le recours à la biopsie rénale est rare, la plupart des cas de néphropathie liée à la vancomycine ayant bénéficié d'une biopsie rénale mettaient en évidence des lésions de nécrose épithéliale tubulaire. Quelques cas d'atteintes immuno-allergiques ont

très rarement été décrites. Deux mécanismes principaux d'agression tubulaire ont été évoqués : la toxicité tubulaire directe et plus récemment la précipitation intra tubulaire de la vancomycine [64].

- **Toxicité directe tubulaire et stress oxydatif**

La nécrose de la cellule tubulaire par accumulation de la vancomycine est un des mécanismes proposés de néphrotoxicité par les études chez l'animal. En effet, la vancomycine est absorbée par le pôle basolatérale et peut s'accumuler dans les lysosomes de la cellule tubulaire proximale ayant pour conséquence l'apparition d'un stress oxydatif et une dysfonction mitochondriale aboutissant à la destruction de l'épithélium tubulaire. Une récente sur la survenue d'une insuffisance rénale aiguë à la vancomycine a montré une association de celle-ci avec des mutations dans le gène codant pour la crénilonxine 43, exprimée par les cellules tubulaires. On pourrait faire l'hypothèse que ces protéines de communication intracellulaire pourraient être à l'origine de la propagation du signal lésionnel d'une cellule épithéliale à l'autre majorant l'atteinte rénale provoquée par la vancomycine.

- **Précipitation intra tubulaire**

La majorité de la vancomycine est librement filtrée par le glomérule et est donc présente dans les lumières tubulaires. Des études ont mis en évidence que lors d'un surdosage en vancomycine celle-ci pouvait précipiter aux seins de la lumière des tubules et former des bouchons induisant une obstruction tubulaire similaire à celle observée au cours de la néphropathie à cylindres myélogènes. Ce mécanisme obstructif est mis en évidence par le reflux vers la chambre urinaire glomérulaire de l'uromoduline. In vivo, la formation de ces dépôts intra tubulaires a pu être démontrée dès 30min après l'injection de vancomycine en monothérapie. Cela suggère une atteinte qui peut être précoce et pourrait être favorisée par un bolus initial. Ce mécanisme de précipitation expliquera que l'hypovolémie et le sur dosage plasmatique de la molécule soient des facteurs favorisant la toxicité rénale de la vancomycine du fait d'une saturation urinaire.

2.7.2 L'ototoxicité

L'ototoxicité de la vancomycine se caractérise par une toxicité vestibulaire et cochléaire présente en général sous forme de tinnitus réversible, 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). Le

mécanisme n'est encore bien élucidé, des études chez l'animal n'ont pas réussi à prouver un effet ototoxique de la vancomycine, par contre certaines études ont montré une augmentation de l'ototoxicité des aminoglycosides en présence de la vancomycine [65].

L'incidence rapportée chez l'adulte est < 2%, mais une majorité des rapports sont biaisés [63].

2.8 Interactions médicamenteuses

2.8.1 Interactions conduisant à une réaction d'hypersensibilité

2.8.1.1 Association aux inhibiteurs calciques

L'association aux inhibiteurs calciques pourrait être un facteur favorisant, si ce n'est déclenchant de la survenue d'un « Red Man Syndrome », du fait de la vasodilatation qu'ils provoquent [67].

2.8.1.2 Association aux anesthésiques

Une dépression myocardique induite par l'anesthésie peut être aggravées par la vancomycine. Plusieurs auteurs ont rapporté des cas de réactions anaphylactiques avec hypotension sévère après induction anesthésique.

Il est de ce fait recommandé d'administrer la vancomycine en perfusion au moins 60 minutes avant l'induction anesthésique [68].

2.8.2 Interactions conduisant à une ototoxicité

2.8.2.1 Association aux diurétiques

L'association aux diurétiques de l'anse ne s'est pas montrée ototoxiques chez le cobaye. Cependant, l'effet ototoxique parfois rapporté chez l'homme, semble lié à des taux sériques élevés [69].

2.8.2.2 Association aux aminosides

L'association aux aminosides, est une association à risque d'ototoxicité. Ainsi, les seuls cas de perte auditive rapportés concernent des patients qui recevaient de manière concomitante de la gentamycine [70].

2.8.3 Association conduisant à une néphrotoxicité

L'association aux aminosides entraîne une majoration d'incidence de la néphrotoxicité.

Lorsqu'un autre médicament néphrotoxiques est associé à la vancomycine, la néphrotoxicité peut se manifester dès que la concentration résiduelle dépasse 10mg/l, mais la durée de traitement est également un facteur de risque de développement de néphrotoxicité [71].

2.8.3.1 Association de la vancomycine avec d'autres antibiotiques

La vancomycine peut être utilisée en monothérapie, mais dans certaines indications, des associations sont conseillées. L'étude in vitro de l'activité antibactérienne de la vancomycine en association avec différent antibiotiques a fait l'objet de nombreux travaux.

La vancomycine s'est révélée active seule ou en association avec les aminosides dans les endocardites à *streptococcus viridans* ou *streptococcus bovis*. Dans les endocardites à entérocoques (par exemple *streptococcus faecalis*), la vancomycine doit être associée à un aminoside. L'association vancomycine/aminoside doit faire l'objet d'une surveillance accrue en raison du risque de majoration de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

L'association vancomycine-quinupristine/dalfopristine est synergique sur les *Enterococcus faecium* résistants à la vancomycine. Enfin, des antibiotiques tels que l'acide fusidique, la rifampicine et la fosfomycine peuvent être associés à la vancomycine pour prévenir l'émergence de souches résistantes de staphylocoques [72].

2.9 Les effets indésirables

Les effets indésirables de la vancomycine les plus fréquents sont la phlébite, les réactions pseudo-allergiques et une éruption érythémateuse brusque de la partie supérieure du corps (syndrome du cou rouge) en relation avec des perfusions intraveineuses de vancomycine trop rapide [66]. (Voir tableau 4)

Tableau 4 : Quelques effets secondaires de traitement à la vancomycine

Effets secondaires	Symptômes	Délai
Réaction anaphylactique	Éruption urticarienne associé à un angioœdème. L'apparition d'une hypotension, une obstruction laryngée ou d'un bronchospasme peut engendrer un risque vital.	En quelques minutes

Exanthème maculopapuleux	Lésions érythémateuses maculopapuleuses de taille variable, fièvre et/ou d'hyper éosinophilie.	De 7 à 21 jours
Nécrolyse épidermique toxique	Eruption diffuse douloureuse, érosions muqueuses sur plusieurs sites, décollements cutanés superficiels, épiderme « nécrose » sur toute son épaisseur se détachant d'un derme peu altéré, absence d'hyperleucocytose, lymphopénie, élévations enzymatiques multiples.	7 à 21 jours
Purpura vasculaire	Lésions palpables, prédominent aux membres inférieurs, peuvent évoluer vers la bulle ou nécrose.	7 à 21 jours
Érythème pigmenté fixe	C'est une éruption érythémateuse, faite d'éléments arrondis ou ovalaires de quelques centimètres, parfois bulleuse au centre, laissant une pigmentation résiduelle.	Quelques heures à 2 jours

CHAPITRE III

SUIVI THERAPEUTQUE PHARMACOLOGIQUE GENTAMICINE/VANCOMYCINE

La réponse aux médicaments est souvent variable d'un individu à l'autre : une même dose de médicament administrée à différents patients peut provoquer des effets pharmacologiques de nature et d'intensité très différente. Ces effets sont très souvent la conséquence d'une variabilité de la pharmacocinétique des médicaments entraînant une modification de leur biodisponibilité. Il convient de tenir compte de deux facteurs : la(ou les) maladie(s) dont souffre le patient et les médicaments associés, car de nombreuses interactions médicamenteuses sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique des médicaments et par conséquent des effets thérapeutiques attendus.

1 Définition et intérêt d'un suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est défini comme l'individualisation d'un traitement médicamenteux basé à la fois sur la situation clinique du patient et sur les concentrations sanguines du médicament. Son but est d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient en améliorant la réponse thérapeutique, tout en diminuant les effets toxiques liés au médicament. Le STP est appelé communément en anglais "Therapeutic Drug Monitoring (TDM) "

Pour que le STP soit applicable, il faut que le médicament remplisse un certain nombre de critères :

- La relation concentration - effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) doit être meilleure que la relation dose - effet.
- La variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du médicament doit être grande. Ceci signifie que pour une même posologie chez différents patients, l'exposition sanguine est très différente. Par conséquent, les posologies standards ne permettent pas de présumer de l'efficacité du traitement.
- La variabilité intra-individuelle au cours du traitement doit être faible.
- Le médicament a une marge thérapeutique étroite.
- L'effet est difficilement mesurable autrement.
- Existence d'une méthode d'analyse rapide et fiable

Afin de pouvoir adapter les doses d'un médicament, une zone thérapeutique à l'état d'équilibre du médicament (5 demi-vies atteintes) doit être défini. Cette zone thérapeutique correspond à des concentrations sanguines associées à un degré élevé d'efficacité thérapeutique et un risque bas de toxicité chez la majorité des patients. Toutefois, il faut être

conscient que cette zone thérapeutique reste un concept de probabilité. Ainsi, alors que les concentrations sanguines du médicament sont comprises dans la zone thérapeutique, certains patients peuvent présenter une absence de réponse au traitement et à contrario d'autres peuvent présenter des toxicités sévères. Par conséquent, le médecin en charge du patient essaiera de trouver à partir de la marge thérapeutique de référence, la marge thérapeutique individuelle correspondant aux concentrations auxquelles son patient répond de manière optimale au traitement sans montrer de signes de toxicité sévère.

L'adaptation de posologie des médicaments basé sur le STP peut être réalisée à partir de différentes approches : nomogramme, algorithme et approche bayésienne. Cependant, quel que soit l'approche utilisée, les concentrations mesurées sont comparées à celles recommandées par la fourchette thérapeutique et la posologie est alors adaptée en cas de besoin, toujours en considérant l'état clinique et la réponse du patient [73].

2 Suivi thérapeutique de la Gentamicine

Afin d'optimiser l'efficacité et de limiter l'émergence de résistance, la gentamicine doit être utilisée à une posologie efficace d'emblée. Toutefois, la durée de traitement doit être limitée afin de minimiser leur toxicité résultant de leur accumulation dans certains tissus (oreille interne et cortex rénal).

L'efficacité est dépendante de l'obtention d'une concentration maximale (C_{max}) élevée, tandis que la toxicité (néphrotoxicité et ototoxicité) étant liée à la persistance de concentrations résiduelles (C_{min}) trop élevées traduisant leur accumulation cellulaire. La gentamicine présente une variabilité intra- et interindividuelle importante (volume de distribution et l'élimination rénale).

Le but de STP de la gentamicine est donc diminuer les échecs thérapeutique, en étant sûr d'être dans une zones d'efficacité. Et si possible adapter l'efficacité de la gentamicine en fonction de la dose prescrite et éviter les effets toxiques [74].

3 Suivi thérapeutique de la vancomycine

La surveillance des fonctions rénale et auditives est indispensable surtout en cas d'association aux aminosides. Un suivi thérapeutique pharmacologique est justifié afin de prévenir l'accumulation rénale de la vancomycine tout en maintenant une concentration plasmatique

suffisante pour être efficace, sa concentration au niveau du site d'action doit être maintenue à une concentration supérieure à la CMI durant l'intervalle séparant deux administrations. Ceci est obtenu d'autant plus facilement que la vancomycine est administrée en perfusion continue. Le STP d'un antibiotique temps-dépendant y compris la vancomycine, vise à assurer l'efficacité du traitement et éviter l'apparition de résistance en ciblant des concentrations résiduelles supérieures à la concentration minimale inhibitrices (CMI).

4 Processus du suivi thérapeutique et pharmacologique

4.1 Phase pré-analytique

4.1.1 Prélèvement

A. Gentamicine

- **Délai du prélèvement** : le prélèvement est effectué à l'atteinte du temps d'équilibre, ce qui correspond à $5.t_{1/2}$ et donc 24 heures après le début de traitement ou 24 heures après un changement de dose.
- **Nature de prélèvement** : le sang est recueilli dans des tubes secs ou à héparines; le dosage peut être effectué sur le plasma ou le sérum.
- **Heure du prélèvement** : le prélèvement se fait 30 min avant l'injection suivante pour la détermination de la concentration résiduelle (C_{min}) et 30 après l'administration d'une dose pour la détermination de la concentration maximale (C_{max}).
- **Prétraitement et conservation** : dès la réception au niveau de laboratoire, les échantillons doivent être centrifugés ; cette étape est essentielle pour la fiabilité de l'analyse. Pour les analyses ultérieures, les échantillons peuvent être conservés, dans des tubes bouchés, 1 semaine entre 2 et 8 °C ou 4 semaines à -20 °C. Il faut éviter les congélations et décongélations répétées, et mélanger les échantillons décongelés plusieurs fois par retournements successifs des tubes avant l'analyse [75 ; 76].

B. Vancomycine

- **Délai du prélèvement** : le prélèvement est effectué à l'atteinte du temps d'équilibre, ce qui correspond à $5.t_{1/2}$ et donc 48 heures après le début de traitement ou 48 heures après un changement de dose.
- **Nature de prélèvement** : le sang est recueilli dans des tubes secs ou à héparines; le dosage peut être effectué sur le plasma ou le sérum.
- **Heure du prélèvement** : le prélèvement se fait 30 min avant l'injection suivante pour la détermination de la concentration résiduelle (C_{min})
Remarque : la concentration maximale n'est pas significative car la vancomycine est un antibiotique temps-dépendant.
- **Délai et conditions d'acheminement du prélèvement** : les échantillons doivent être analysés dans les 2 heures qui suivent le prélèvement s'ils sont conservés entre 15 et 25 °C dans des tubes bouchés
- **Prétraitement et conservation** : dès la réception au niveau de laboratoire, les échantillons doivent être centrifugés ; cette étape est essentielle pour la fiabilité de l'analyse. Pour une analyse ultérieure, ils peuvent être conservés, dans des tubes bouchés, jusqu'à 48 heures entre 2 et 8 °C ou jusqu'à 4 semaines à -20 °C. Il faut des congélations et décongélations répétées, et mélanger les échantillons décongelés plusieurs fois par retournements successifs des tubes avant l'analyse [77 ; 78].

4.1.2 Renseignement clinique indispensable

Date de début de traitement (surtout si récent), posologie, traitement associés, signes cliniques d'inefficacité ou de surdosage.

4.2 Méthodes analytique de dosage

Le choix de la méthode de dosage du médicament est crucial pour quantifier la dose *in vivo* du médicament, pour vérifier la qualité de l'observance et les caractéristiques pharmacocinétiques.

Différentes méthodes ont été décrites pour la détermination de la Gentamicine et de la Vancomycine dans le sang ou le plasma ; y compris les techniques immunologiques et chromatographiques.

4.2.1 Techniques immunologiques

Les méthodes de dosage immunologique sont soit réalisées par techniques d'immunofluorescence : FPIA (Fluorescence Polarization ImmunoAssay), ELISA et FIA (Fluorescence ImmunoAssay). Ou technique immuno-enzymatiques : EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) et CEDIA (Cloned Enzyme ImmunoDonor assay).

A. FPIA (Fluorescence Polarization ImmunoAssay)

Il s'agit d'une technique immunologique en phase homogène, C'est l'une des plus anciennes dans le domaine, elle est particulièrement bien adaptée pour les petites molécules médicamenteuses et les concentrations de l'ordre du mg/L.

Dans la méthode par polarisation de fluorescence (Voir figure 9), le marquage de la molécule est réalisé par un composé fluorescent. La révélation du complexe antigène-anticorps est basée sur la différence de rotation de la lumière induite par la forme libre ou liée de la molécule marquée. À l'état libre, la molécule marquée tourne librement et rapidement induisant une polarisation faible. Lorsqu'il n'y a pas de molécule à doser, la molécule marquée se fixe sur l'anticorps, formant une grosse molécule à rotation faible, induisant une polarisation élevée de la lumière incidente.

Il s'agit d'une réaction Ag-Ac où l'on met en présence un antigène (la substance à doser), une quantité connue du même antigène marqué à la fluorescéine (traceur), une quantité connue d'anticorps (Ac) spécifique de l'Ag. Lors de la réaction, il y a compétition entre l'antigène marqué et la substance à doser pour se fixer sur l'Ac, du fait du nombre limité de sites à occuper. Si la substance à doser est en faible quantité dans l'échantillon (voir figure 9), beaucoup de traceur sera fixé sur l'Ac. Au contraire, si la quantité de substance à doser est importante, le traceur sera peu fixé à l'Ac et restera libre dans le milieu réactionnel (Voir figure 10).

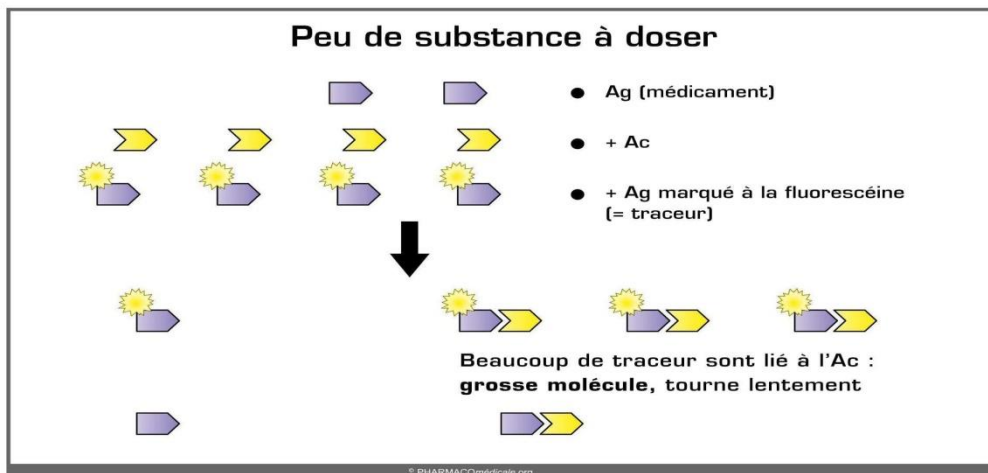


Figure 9 : Dosage de peu de substance par méthode FPIA.

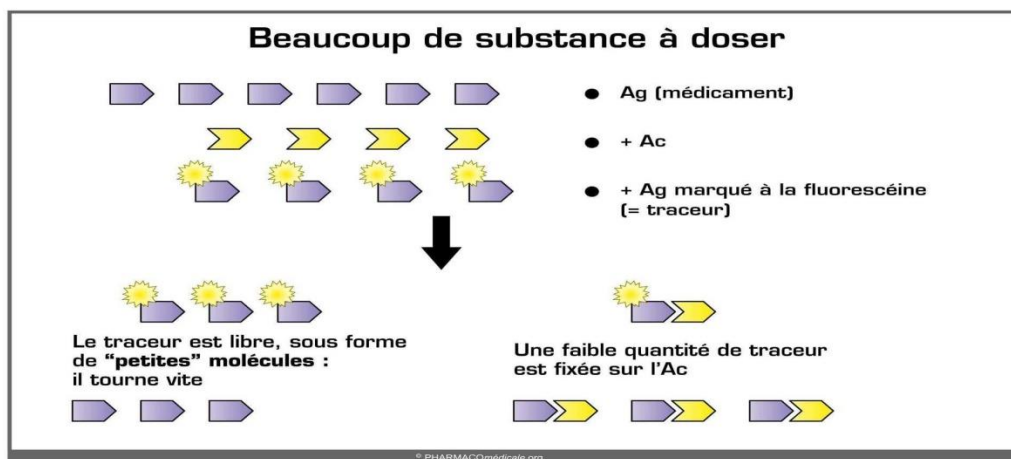


Figure 10 : Dosage de beaucoup de substance par méthode FPIA.

La lumière polarisée est émise vers le milieu réactionnel et la polarisation de la lumière réémise est mesurée. Si peu de médicament dans l'échantillon : les molécules de traceur se fixent sur les Ac. Il y a donc une majorité de grosses molécules fluorescentes, qui tournent lentement : la polarisation mesurée est élevée (peu de dépolarisation de la lumière initiale) (voir figure 11). Si beaucoup de médicament dans l'échantillon : les molécules à doser occupent la majorité des sites Ac. Le traceur se trouve à l'état libre, sous forme de petites molécules qui tournent rapidement : la polarisation mesurée est faible (forte dépolarisation de la lumière initiale) (voir figure 12)[79].

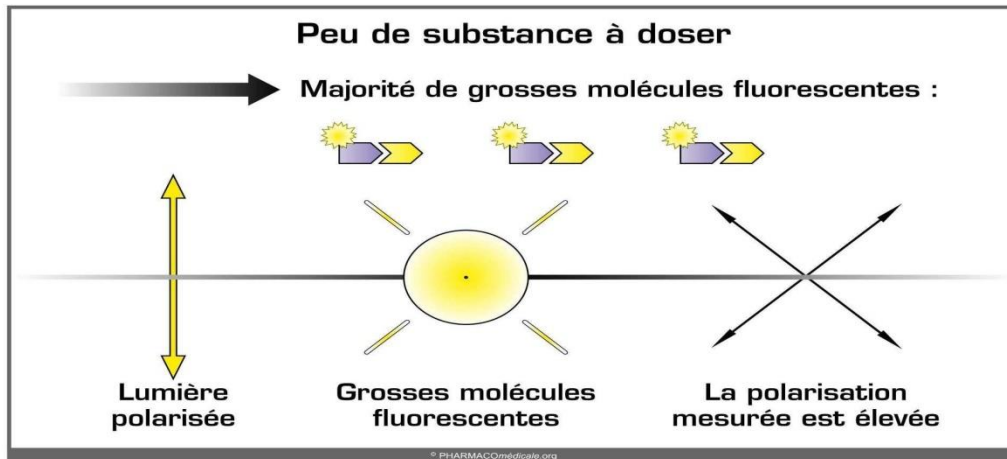


Figure 11 : Mesure de la polarisation de fluorescence - peu de substance.

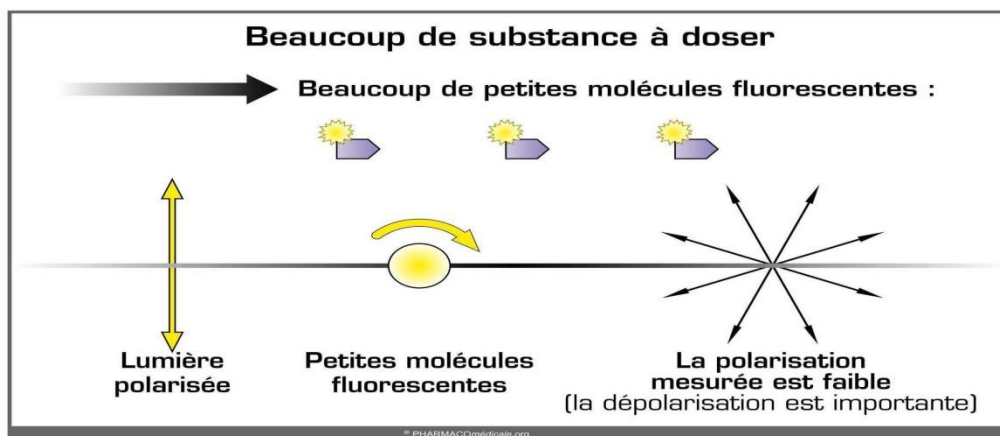


Figure 12: Mesure de la polarisation de fluorescence de beaucoup de substance.

B. CEDIA (Cloned Enzyme ImmunoDonorassay) :

Technique immuno-enzymatique en phase homogène. Cette technologie d'immunoenzymologie avait réussi à détourner le brevet EMIT. Les réactifs sont adaptés sur des analyseurs « ouverts ». Son poids sur le marché « dosage des médicaments » reste faible ; il est plus important dans le domaine de la toxicologie.

C. EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technic):

Le dosage Emit est une technique d'immuno-dosage enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de composés spécifiques dans les fluides biologiques. Cette technique est basée

sur l'activité enzymatique d'une enzyme marquée au médicament, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH), modulée par des anticorps dirigés contre le médicament. L'activité enzymatique (en présence du glucose-6-phosphate) entraîne la conversion de la nicotine adénine dinucléotide (NAD) en la forme réduite NADH et l'augmentation subséquente de l'absorbance à 340 nm est surveillée par spectrophotométrie.

4.2.2 Techniques chromatographique

A. La chromatographie liquide- spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS)

La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem avec ionisation par électro spray en mode positif est utilisée pour la détection des aminosides. Deux transitions MRM sont suivies pour chaque aminoside. L'identification est basée sur la recherche de deux transitions par molécule au temps de rétention [80].

Partie pratique : Chapitre I : Matériel et méthodes



1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective descriptive réalisée en Cinq (5) mois (entre le 24/11/2021 et 27/04/2022), qui a porté sur neuf (9) patients hospitalisés au sein de CHU Tizi-Ouzou, dans le service de cardiologie ; traités par la Vancomycine (9 patients) et la Gentamicine (8 patients) en perfusion continue ou discontinue.

1.1 Population de l'étude

La population d'étude est composée de l'ensemble des patients hospitalisés au sein du service de cardiologie du centre hospitalo-universitaire NEDIR MOHAMED, Tizi-Ouzou, pour le traitement de l'endocardite infectieuse.

- **Critères d'inclusion**

Sont inclus dans l'étude les patients :

Hospitalisés pour traitement d'endocardite par la Vancomycine et/ou la Gentamicine.

De tout âge.

Bénéficiaire d'une thérapie supérieure à 5 jours.

- **Critères d'exclusion**

Sont exclus de l'étude les patients :

Les dosages dont la nature des prélèvements sanguins est non conforme (hémolysé, coagulé, quantité insuffisante).

Les patients dont les dossiers ont été introuvables.

1.2 Période de l'étude

Notre étude s'est étalée sur une période de Cinq (5) mois, allant du 24/11/2021 au 27/04/2022.

1.3 Lieu d'étude

Le recueil des informations et les prélèvements sanguins (phase pré-analytique) ont été réalisés au niveau du service de cardiologie du CHU (Tizi-Ouzou).

La phase analytique (analyse des échantillons) s'est déroulée au niveau du service toxicologie du CHU (Tizi-Ouzou).

2 Matériel

2.1 Fiche de renseignement

Le recueil des informations est réalisé au moyen d'une fiche de renseignements préétablie spécifique au dosage du Gentamicine/Vancomycine qui doit accompagner chaque prélèvement (Voir annexe I).

Cette fiche fournit des informations concernant :

Concernant le patient : nom et prénom, sexe, poids, pathologie(ou le motif de la prescription) ;

Concernant l'administration du Gentamicine/Vancomycine : posologie, le rythme et la voie d'administration, date et heure de début et fin de la perfusion, date de la modification de la posologie, les médicaments associés (noms des spécialistes, posologies) ;

Les données biologiques du patient : bilan rénale (créatinine, urée, clairance rénale). Audiogramme.

Les modalités du prélèvement : date et heure du prélèvement.

Une mention importante figure à la fin de la fiche, qui rappelle au personnel soignant la procédure de prélèvement et conservation.

2.2 Echantillonnage

2.2.1 Moment des prélèvements

Le suivi thérapeutique repose sur des mesures de concentration réalisées à des intervalles périodiques, le temps (en heures) étant compté à partir du début de la perfusion. Les modalités précises du suivi, en particulier les horaires des contrôles, sont généralement décrites par le protocole clinique dans lequel le patient est inclus.

- Pour la Vancomycine, Prélever une fois l'état d'équilibre atteint, soit au 2^{ème} jour de traitement ou 48h après chaque changement de posologie :
dans la demi-heure qui précède l'administration suivante pour un dosage de la concentration résiduelle (C0).
- La Gentamicine, les dosages doivent être réalisés à l'initiation du traitement, une fois l'état d'équilibre atteint soit 24h après le début du traitement, ou 24h après un changement de dose :

2.2.2 Précaution à prendre pour le prélèvement

Les prélèvements sanguins sont effectués sur des tubes héparines ou secs qui portent l'identité des patients, et acheminés immédiatement vers le laboratoire de toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou. Une fois reçu, accompagné de la fiche de renseignements, le prélèvement sanguin est aussitôt centrifugé.

2.3 Appareillage

2.3.1 COBAS INTEGRA 400 plus

Le COBAS INTEGRA 400 plus de Roche (Voir annexe II), est un automate multiparamétrique dont le panel d'analyse s'étend à la biochimie, à la pharmacologie, à la toxicologie, ainsi qu'au dosage des protéines spécifiques. Il s'agit d'un système fermé à réactifs captifs, dont la cadence analytique est d'environ 400 tests/ heure, fonctionnant habituellement 24h/24h sans interruption.

Son utilisation est prévue pour la détermination qualitative, semi quantitative et quantitative d'une vaste gamme d'analytes dans différents liquides corporels. (Voir Annexe III et IV)

2.3.2 Centrifugeuse : 'ROTOFIX 32 A'

Elle est caractérisée par :

Une composition de 4 godets circulaires à capacité de 68 tubes.

Un affichage numérique de la vitesse et de la durée de centrifugation.

Une simplicité d'utilisation. (Voir annexe V)

2.3.3 Réfrigérateur

Utilisée pour la conservation des prélèvements sanguins entre 4°et 8°c si l'analyse est réalisée dans les 48h et jusqu'à 4 semaines à -20°c.

2.4 Consommables et petits matériels :

- Tube héparine et tubes sec
- Gants
- Portoirs de tubes.
- Pipettes de précisions.
- Embouts à usage unique.

- Cupules de COBAS INTEGRA 400 PLUS.

2.5 Réactifs

2.5.1 COBAS INTEGRA (voir annexe VI, VII)

- **Réactifs anticorps : R1**

Anticorps (monoclonal de souris) anti-vancomycine dans un tampon, pH 6.5; stabilisateur, conservateur.

Anticorps (monoclonal de souris) anti-gentamicine dans un tampon, pH 7.5; stabilisateur, conservateur.

- **Réactifs Traceurs : SR**

Dérivé de vancomycine marqué à la fluorescéine dans un tampon, pH 6.5; stabilisateur et conservateur.

Dérivé de gentamicine marqué à la fluorescéine dans un tampon, pH 8.5; stabilisateur et conservateur.

R1 est en position B et SR est en position C.

- **COBAS FP Sample Dilution Reagent II (SDR II)**

Le réactif SDR II est placé sur le portoir comme diluant spécial à la position prédéfinie. Il est stable 7 jours sur les analyseurs COBAS INTEGRA 400 plus/800.

Conservation et stabilité

Avant ouverture, entre 2 et 8 °C : Voir date de péremption sur l'étiquette du COBAS c pack.

Analyseur COBAS INTEGRA 400 plus Sur l'analyseur, entre 10 et 15 °C : 12 semaines.

2.5.2 Calibrateurs

L'analyseur COBAS INTEGRA 400 plus est fourni avec six calibrateurs « preciset TDM 1 » prêts à l'emploi (voir annexe VIII), de A jusqu'à F dont les concentrations pour les médicaments : Vancomycine et Gentamicine sont les suivantes (Voir tableau 5)

Tableau 5: les concentrations en µg/ml Des calibrateurs preciset TDM 1 de VANCOMYCINE/GENTAMYCINE.

	A	B	C	D	E	F
Vanco µg/ml	0.0	5	10	20	40	80

Genta µg/ml	0.0	0.5	1.5	4	7	10
----------------	-----	-----	-----	---	---	----

Les concentrations des constituants des calibrateurs ne sont pas spécifiques aulot.

2.5.2.1 Composition

Les calibrateurs sont constitués de composants actifs : sérum humain + additifs chimiques (Médicaments) et de composants non-actifs : conservateurs et stabilisateurs.

Un diluant constitué de sérum humain négatif est aussi fourni avec les calibrateurs.

2.5.2.2 Domaine d'utilisation

Le preciset TDM 1 est destiné à la calibration des tests Roche pour la détermination quantitative de nombreux médicaments dont la vancomycine et la gentamicine dans le sérum et le plasma humain sur les analyseurs de chimie clinique de Roche. L'objectif est l'obtention d'une courbe de calibration.

Le diluant peut être utilisé pour la dilution des échantillons à concentrations élevées ou comme blanc

Pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400 plus, la calibration doit se faire à chaque lot, toutes les dix semaines et si le contrôle qualité l'exige.

2.5.2.3 Préparation

Les calibrateurs preciset TDM 1 sont fournis prêts à l'emploi. Ils doivent être mélangés soigneusement avant l'emploi tout en évitant la formation de mousse.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8 °C.

Stabilité jusqu'à dix mois après ouverture (entre 2 et 8°C)

2.5.3 Contrôle qualité

Après chaque calibration, un contrôle qualité est recommandé toutes les 24h en utilisant le TDM control Set.

La fréquence des contrôles et les limites de confiance doivent être adaptées aux exigences du laboratoire.

Les résultats doivent se situer dans les limites de confiance définies.

Chaque laboratoire devra établir la procédure à suivre si les résultats se situent en dehors des limites définies.

2.5.3.1 Domaine d'utilisation

Le TDM control Set est utilisé pour le contrôle de la qualité et permet d'évaluer l'exactitude et la précision des tests quantitatifs indiqués dans les fiches de valeurs.

2.5.3.2 Composition et concentration

Le TDM control Set comporte trois solutions à trois (3) niveaux pour le contrôle des valeurs faibles, moyennes et élevées (TDM C1, TDM C2, TDM C3) (Voir annexe IX, X, XI) constitués de composants actifs : Sérum humain additionné de vancomycine ou gentamicine et de composants inactifs : Conservateurs et stabilisateurs.

Les concentrations des constituants des contrôles sont spécifiques du lot.

2.5.3.3 Préparation

Les contrôles sont fournis prêts à l'emploi. Ils doivent être remués par de légères rotations pour obtenir une solution homogène.

Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C

Stabilité jusqu'à 12 mois après ouverture (entre 2 et 8°C)

Les contrôles doivent être dosés dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur l'analyseur.

3 Méthode d'analyse

3.1 Phase pré analytique

3.1.1 Recueil des informations

Les données de notre étude ont été représentées dans les fiches de renseignements (Voir annexes I) établies pour chacun des patients à base des informations recueillies à partir de leurs dossiers disponibles au niveau du service CARDIOLOGIE du CHU « Nedir Mohamed » Tizi-Ouzou.

3.1.2 Prélèvement

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

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

Tous les prélèvements ont été effectués une fois l'équilibre atteint ($5 \times T_{1/2}$), soit au minimum après 2 jours du début de traitement par la VANCOMYCINE ou 24h après le début de traitement pour la GENTAMYCINE.

3.1.3 Prétraitement et la conservation

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

Pour les analyses ultérieures, les échantillons peuvent être conservés, dans des tubes bouchés, 1 semaine entre 2 et 8 °C ou 4 semaines à -20 °C.

Eviter les congélations et décongélations répétées.

Mélanger les échantillons décongelés plusieurs fois par retournements successifs des tubes avant l'analyse.

3.2 Phase analytique

3.2.1 COBAS INTEGRA 400 PLUS

3.2.1.1 Principe de dosage

Le principe de dosage des ATB sur le COBAS INTEGRA 400 PLUS est basé sur une méthode d'analyse immunochimique en phase homogène par polarisation de fluorescence.

Les méthodes immunochimiques utilisent un anticorps spécifique de la molécule à doser ainsi qu'une forme marquée de ce même composé.

Le marquage de la molécule est réalisé par un colorant fluorescent. La révélation du complexe antigène-anticorps est basée sur la différence de rotation de la lumière induite par la forme libre ou liée de la molécule marquée. À l'état libre, la molécule marquée tourne librement et rapidement induisant une polarisation faible. Lorsqu'il n'y a pas de molécule à doser, la molécule marquée se fixe sur l'anticorps, formant une grosse molécule à rotation faible, induisant une polarisation élevée de la lumière incidente.

3.2.1.2 Mode opératoire

A. Traitement de l'échantillon

Centrifuger le tube de sang à 4000tr/mn pendant 2mn ;

Récupérer le sérum ou le plasma dans un tube à usage unique ; il ne doit pas être hémolysé ;

B. Calibration

L'objectif est l'obtention d'une courbe de calibration qui servira à la mesure des concentrations en médicaments des échantillons est réalisée à l'aide de ces calibrateurs et gardée en mémoire par l'analyseur.

- le positionnement des calibrateurs sur le portoir CAL/CQ doit se faire de la concentration la plus forte (F) à la plus faible (A).
- les calibrateurs doivent être dosés dans les 2 heures qui suivent leur mise en place sur l'analyseur.

La calibration est réalisée comme suit :

A droite de l'écran, aller sur « demandes » et sélectionner demande de calibration ;

Sélectionner« TDM1 » ;

Sélectionner«vanco» /«Genta» ; Les positions des calibrants peuvent être prédéfinis (portoir 6 CAL/CQ);

Si les positions ne sont pas prédéfinies, aller sur l'icône« placer sur portoir » et attribuer les positions des calibrants ;

Le positionnement des calibrateurs sur le portoir 6 CAL/CQ doit se faire de la concentration la plus forte (F) à la plus faible (A) ;

Sélectionner «enregistrer » ;

Placer les tubes de calibration sur le portoir et introduire dans l'analyseur ;

Si l'analyseur est déjà en cours d'exécution, l'analyse débutera dès que le paramètre est enregistré, sinon sélectionner l'icône« Démarrer »

C. Contrôle qualité

Des contrôles de qualités doivent être réalisés avant toute analyse sur une série d'échantillon ;

On recommande d'exécuter des contrôles de qualité au moins chaque 24H.

La procédure est réalisée comme suit :

A droite de l'écran aller sur «demande», puis sélectionner «demande de contrôles» ;

Sélectionner «CQ TDM (1 ; 2 ou 3)» ;

Sélectionner «Genta»/ «vanco» ; Les positions des contrôles de qualités peuvent être prédéfinis (portoir 6 CAL/CQ);

Si les positions ne sont pas prédéfinies, aller sur l'icône «placer sur portoir » et attribuer les positions des différents niveaux de contrôles ;

Sélectionner «enregistrer» ;

Placer les tubes de contrôles de qualité sur le portoir et introduire dans l'analyseur ;

Si l'analyseur est déjà en cours d'exécution, l'analyse débutera dès que le paramètre est enregistré, sinon sélectionner l'icône «Démarrer».

D. Réalisation du test

Aller sur demande ; ensuite sur échantillon et compléter les champs ; ID, N° ; nom et prénom...

Sélectionner sérum pour Type d'échantillon ;

Sélectionner le paramètre «Genta»/ «vanco» ;

Attribuer la position de l'échantillon grâce à l'icône «placer sur portoir »

Sélectionner «enregistrer» ;

Placer le tube échantillon sur le portoir et introduire dans l'analyseur ;

Si l'analyseur est déjà en cours d'exécution, l'analyse débutera dès que le paramètre est enregistré, si non sélectionner l'icône «Démarrer».

Après l'obtention d'une bonne courbe de calibration en régression linéaire, les contrôles sont lancés avant les échantillons. Une fois que leurs valeurs comprises dans les intervalles de normes de références, les échantillons seront lancés.

E. Phase post-analytique

Les résultats des dosages sont affichés sur l'écran principal de l'analyseur dans le volet résultat patients, contrôle et calibration ;

Les résultats des patients sont confirmés après validation des résultats de contrôles qualités et de calibration.

F. Interprétation

- **Gentamycine**

La zone thérapeutique est la suivante :

Pic plasmatique (1 heure après injection intramusculaire ou 30 minutes après la fin d'une perfusion intraveineuse) :

5 à 12 mg/l pour l'administration en doses fractionnées ;

15 à 20 mg/l pour l'administration en DUJ (dose unique journalière).

Taux résiduel :

< 2 mg/l pour l'administration en doses fractionnées ;

< 1 mg/l pour l'administration en DUJ.

- **Vancomycine**

Le taux résiduel : 10 à 15 µg/ml

Le taux en cas de perfusion continue : 20 à 40 µg/ml.

Chapitre II : Résultats



1 Présentation de la population d'étude

Notre population est constituée de 9 patients dont 6 hommes (66.66%) et 3 femmes (33.33%) dépassant la cinquantaine. Notre étude a été effectuée sur 49 prélèvements.

1.1 Données principales des patients

Tableau 6:Présentation des données principales des patients.

N°	Sexe	Initi-ales desP	Age	Site d'infection	Traitement de la maladie	Maladies associées	Traitements des maladies associées	Nb rde D
1	H	B.M	82	EI sur valve mitrale native	Vancomycine Gentamicine	HTA Asthme	Exval	04
2	H	H.A	68	EI sur prothèse	Vancomycine Gentamicine	HTA Arythmie cardiaque par filtration auriculaire (ACFA) Glomérulo néphrite aiguë (GNA)	Telmisartan Sintrom	06
3	F	Z.S	66	EI sur valve aortique native	Vancomycine Gentamicine	HTA Diabète Dyslipidémie Gonarthrose bilatérale	Aprovasc Glucophage Atorvastatine Prothèse	07
4	H	B.M	76	EI sur prothèse	Vancomycine Rifampicine Ciprodon Augmentin	HTA Diabète Asthme Prostate Bloc auriculo	Mono tildiem Co-norta Glinix Ventoline Salmetrol	05

						ventriculaire (BAV)		
5	F	M.S	94	EI sur prothèse	Vancomycine Gentamicine	HTA Diabète	Micardis Insuline	06
6	F	A.G	66	EI sur prothèse	Vancomycine Gentamicine Augmentin Claforan Ciprofon	HTA BAV	Hytacand	04
7	H	A.A	53	EI sur valve aortique native	Vancomycine Gentamicine	Insuffisance rénale chronique Pyélonéphrite	Furozal	06
8	H	A.A	61	EI sur prothèse	Vancomycine Gentamicine Augmentin Ceftriaxone	Hypertrophie de la prostate BAV	Serexon Gamcet Pace-maker	04
9	H	I.A	68	EI sur la valve	Vancomycine Gentamicine	HTA Diabète	Insuline	07

1.2 Profil de la population étudiée

1.2.1 Répartition selon l'âge

La population étudiée est constituée de personnes adultes. Un taux de 100% a été enregistré pour la tranche d'âge [50-100].

1.2.2 Répartition des patients selon le sexe

La population étudiée est composée de 9 patients, la majorité est de sexe masculin avec un pourcentage de 66.67% contre 33.33% de sexe féminin.

Tableau 7 : répartition des patients selon le sexe

	Effectif	Pourcentage
Sexe féminin	3	33.33%
Sexe masculin	6	66.67%
Total	9	100%

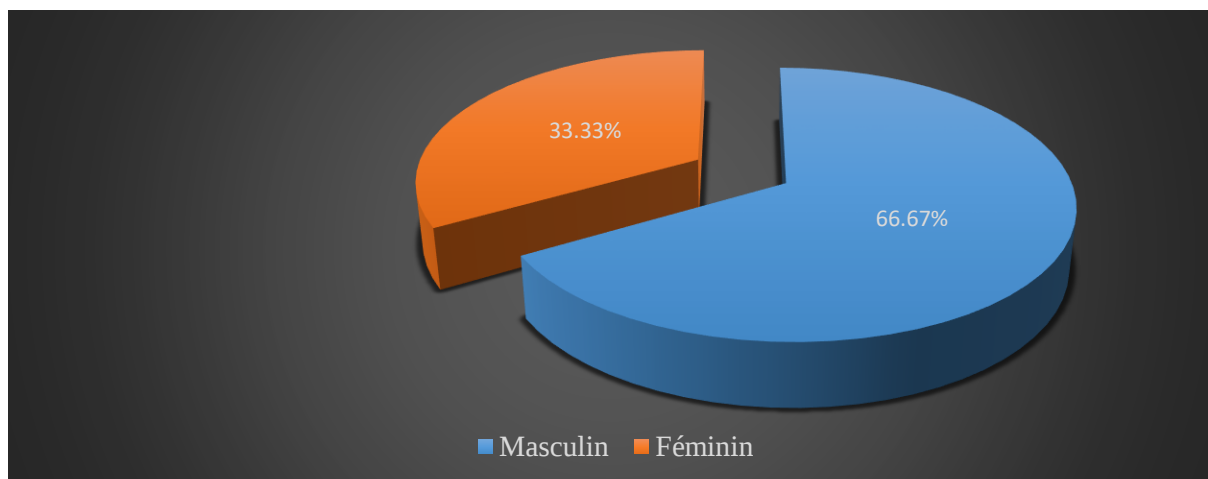


Figure 13: Répartition des patients selon le sexe.

1.2.3 La répartition selon le site d'infection

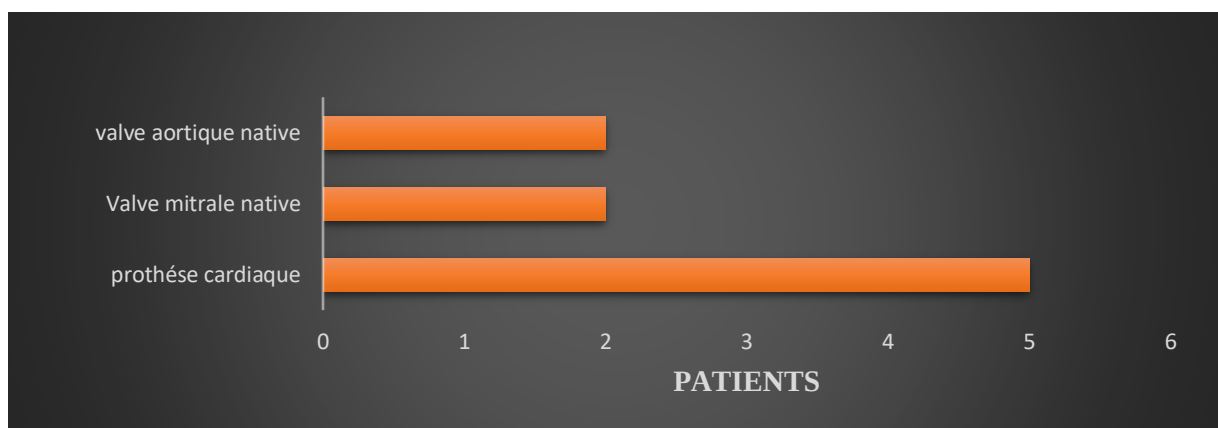
L'infection sur dispositif intracardiaque est indiquée chez cinq patients.

La répartition des infections sur les valves cardiaques sont les suivantes :

- Valve aortique native 2.
- Valve mitrale native 2.

Tableau 8: Répartition des patients selon le site d'infection.

	Effectif	Pourcentage
Prothèse cardiaque	5	55.55%
Valve aortique native	2	22.22%
Valve mitrale native	2	22.22%

**Figure 14:** La répartition des patients selon le site d'infection.

1.2.4 La répartition selon les maladies associées

- Selon les données des patients, plus de la moitié de la population est hypertendue (77.77%)
- Les patients diabétiques présentent 44.44% de la population et 33.33% présentent un BAV ; tandis que 22.22% possèdent un asthme et des pathologies de la prostate et insuffisance rénale.
- Le pourcentage des malades présentant une dyslipidémie, gonarthrose bilatérale et ACFA est de 11.11%.

Tableau 9:Répartition des patients selon les maladies associées.

Maladie	Effectif	Pourcentage
HTA	7	77.77%
Diabète	4	44.44%
BAV	3	33.33%
Asthme	2	22.22%
Pathologie de la prostate	2	22.22%
Dyslipidémie	1	11.11%
Gonarthrose bilatérale	1	11.11%
ACFA	1	11.11%
Pathologie rénale	2	22.22%

1.2.5 La répartition selon les traitements associés

Tableau 10 :La répartition selon les traitements associés.

Traitements	Effectifs	Pourcentages
Inhibiteurs de l'angiotensine II	6	66.66%
Antidiabétiques oraux	2	22.22%
Alpha bloquant	2	22.22%
Bronchodilatateur	2	22.22%

Inhibiteurs calcique	3	33.33%
Diurétique	3	33.33%
Insulinothérapie	2	22.22%
Anticoagulant	1	11.11%

- La majorité des patients souffrants d'HTA sont sous inhibiteurs de l'angiotensine II (66.66%)et inhibiteurs calciques (33.33%).
- Le pourcentage de patients traités par les antidiabétiques oraux s'élève à 22.22% et ceux sous insulinothérapie est de même de 22.22%.

1.2.6 La répartition des patients selon les critères de Duke (mineurs et majeurs)

- Plus de la moitié de la population présente un des critères majeurs à l'admission ***végétation***.
- Nous recensons un pourcentage de 55,55%de patients présentant un des critères mineurs ***fièvre***, tandis que la prédisposition correspond à 55,55% .

Tableau 11 :Répartition des patients selon les critères de Duke.

		Effectif	Pourcentage
Critère majeur	Végétation	7	77.77%
	Hémoculture	5	55.55%
Critères mineurs	Fièvre	5	55.55%
	Prédisposition	5	55.55%

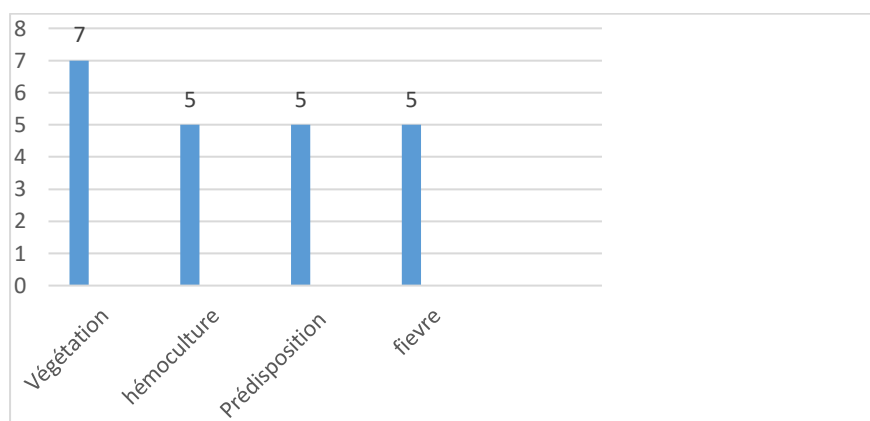


Figure 15: Répartition des patients selon les critères majeurs et mineurs.

1.2.7 Répartition des patients selon le germe responsable de l'endocardite

- Le pourcentage de la population représentant un germe indéterminé est de 44.44%.
- Seulement 11.11% est touché par *Serratia marcescens*.
- Le staphylocoque à coagulas négative est le germe infectant de 25% des patients, alors que le reste (25%) est touché par le *Staphylococcus aureus*.

Tableau 12 : La répartition selon le germe responsable.

	Effectif	Pourcentage
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	22.22%
Staphylocoque à coagulas négative	2	22.22%
<i>Serratia marcescens</i>	1	11.11%
Indéterminé	4	44.44%

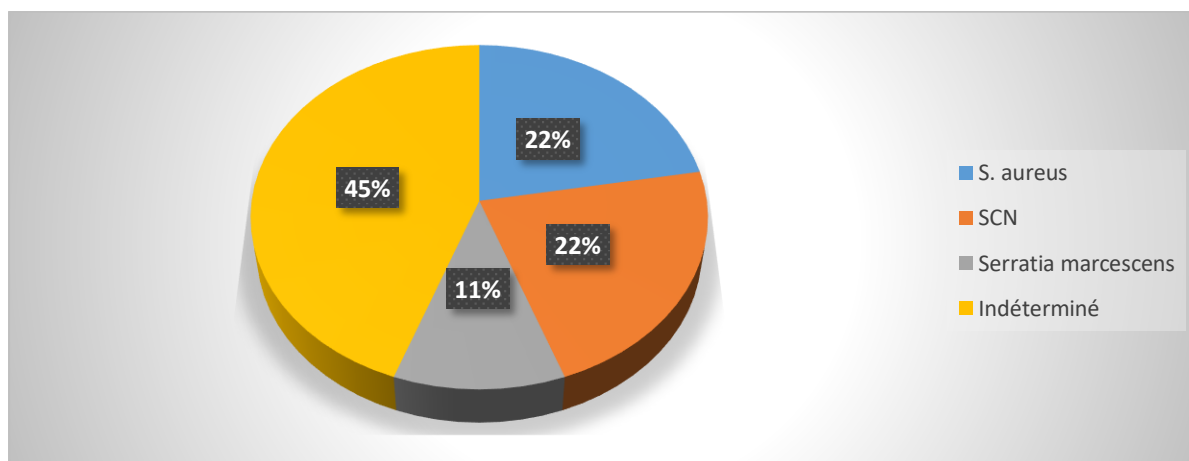


Figure16 : Répartition des patients selon le germe responsable.

1.2.8 La répartition selon la porte d'entrée du germe responsable

- La porte d'entrée du germe est indéterminée chez la majorité de notre population.

*Tableau 13:*la répartition des patients selon la porte d'entrée.

	Effectif	Pourcentage
Indéterminée	6	66.66%
Digestive	1	11.11%
Urinaire	1	11.11%
Cutanée	1	11.11%

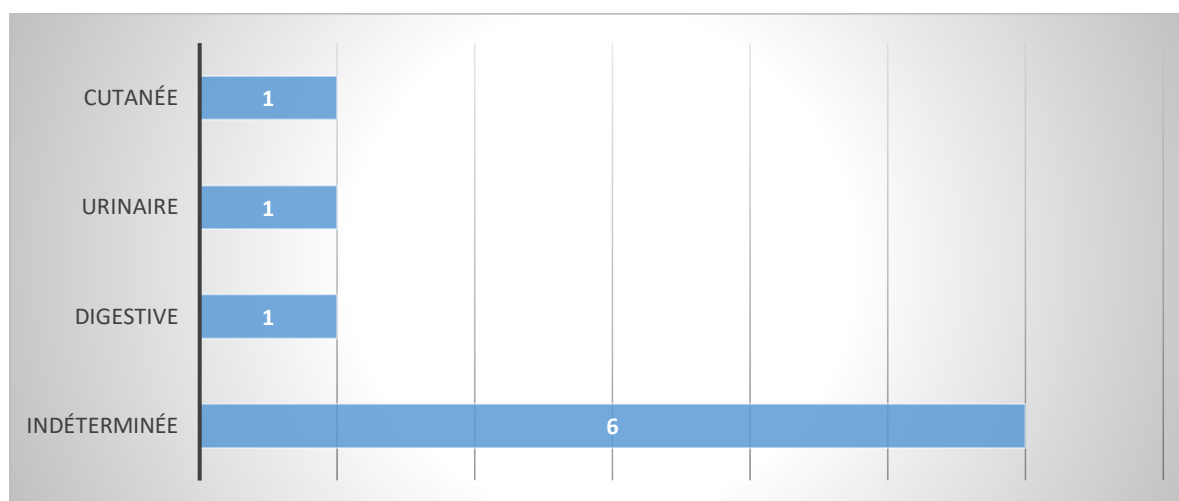


Figure17 : Répartition des patients selon la porte d'entrée du germe responsable.

1.2.9 Répartition des patients selon l'hypersensibilité à la Vancomycine/Gentamicine

- Un seul patient parmi cette population à présenter une hypersensibilité à la vancomycine ; alors aucun cas n'a été enregistré pour la Gentamicine.

Tableau 14: Répartition des patients selon l'hypersensibilité au traitement.

	Effectif	Pourcentage
L'hypersensibilité à la Vancomycine	1	11.11%
L'hypersensibilité à la Gentamicine	0	0%
Absence d'hypersensibilité	8	88.88%

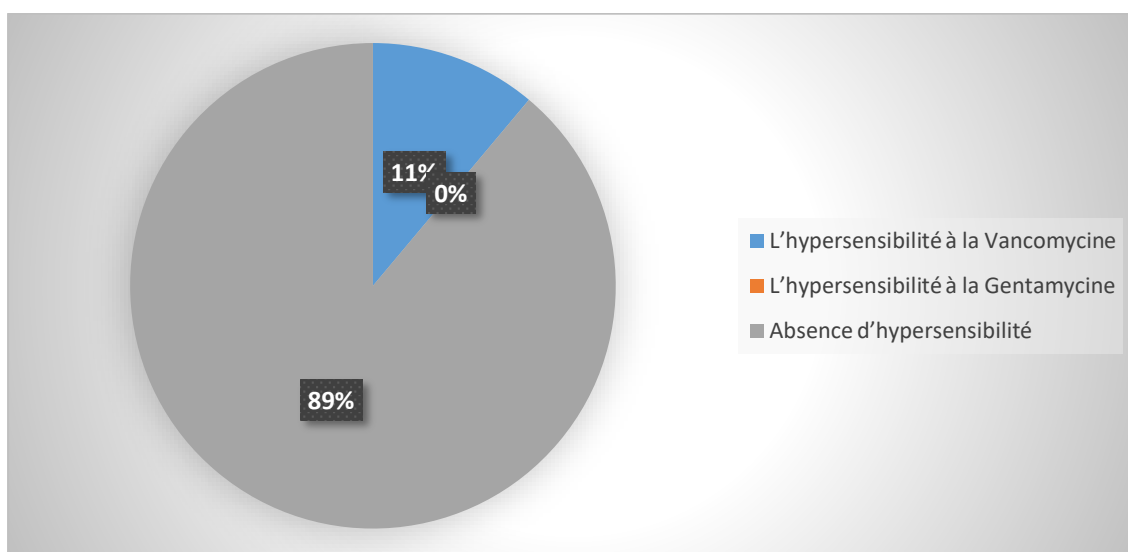


Figure18 : Répartition des patients selon l'hypersensibilité au traitement.

1.2.10 La répartition des patients selon la voie d'administration de la Gentamicine/Vancomycine

- Les deux ATB sont généralement administrés par voie intra-veineuse lente.

Tableau 15: la répartition des patients selon la voie d'administration de la Gentamicine/Vancomycine.

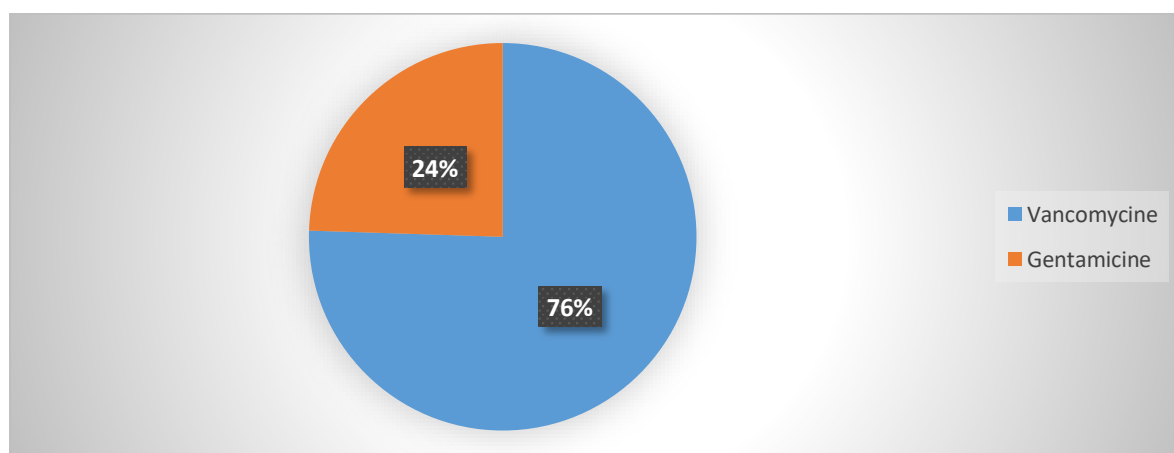
	Gentamicine	Vancomycine
IVL	8	9
IVD	0	1

1.2.11 La répartition selon le nombre de dosages

- Selon les résultats du tableau ; 75.51% des prélèvements reçues au niveau du Laboratoire de la toxicologie sont des prélèvements pour le dosage de la Vancomycine, alors que seulement 24.48% pour la Gentamicine durant la période d'étude.

Tableau 16 : Répartition selon le nombre de dosage.

N°	Initiales du patient	Nombre de prélèvement Vanco	Nombre de prélèvement Genta	Total
1	B.M	3	1	4
2	H.A	6	0	6
3	Z.S	5	2	7
4	B.M	5	0	5
5	M.S	3	3	6
6	A.G	2	2	4
7	A.A	5	1	6
8	A.A	4	0	4
8	I.A	4	3	7
Nombre total de prélèvements		37	12	49

**Figure19:** Répartition selon le nombre de dosage.

1.2.12 Répartition des prélèvements selon leurs conformités

- La majorité des prélèvements sont des prélèvements conformes avec un pourcentage de 91.66%.
- Seulement quatre prélèvements sont non-conforme (hémolysés, condition de prélèvement non-respecter) ce qui correspond à 8.33%.

Tableau 17: Répartition des prélèvements selon leurs conformités.

	Effectif	Pourcentage
Nombre des prélèvements conformes	45	91.66%
Nombre des prélèvements non conformes	4	8.33%

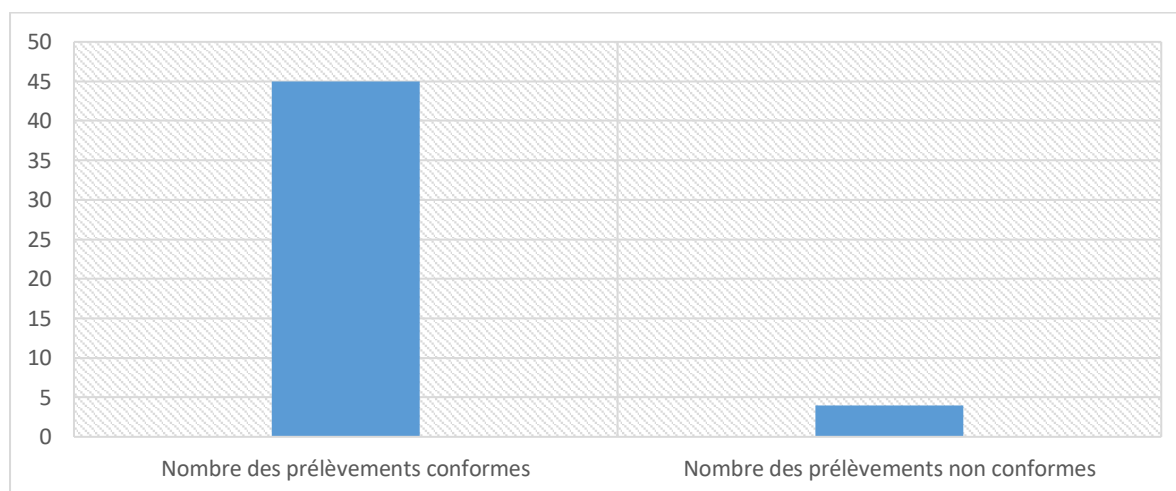


Figure 20: Répartition des prélèvements selon leurs conformités.

1.3 Evolution des paramètres biologiques

1.3.1 Evolution de la créatinine

Tableau18 :Evolution de la créatinine chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.

N	Initiales du patient	A l'admission	A l'arrêt de la Gentamicine	A l'arrêt de la Vancomycine	A la sortie
01	B.M	11	19	21	15
02	H. A	08	17	15	/
03	Z. S	7.5	16	16	15
04	B.M	9.5	/	10.75	/
05	M.S	12	14	27	Décédée
06	A. G	5.9	09	17	09
07	A. A	14	21	14	14
08	A. A	09	8	09	08
09	I.A	09	14	16	18

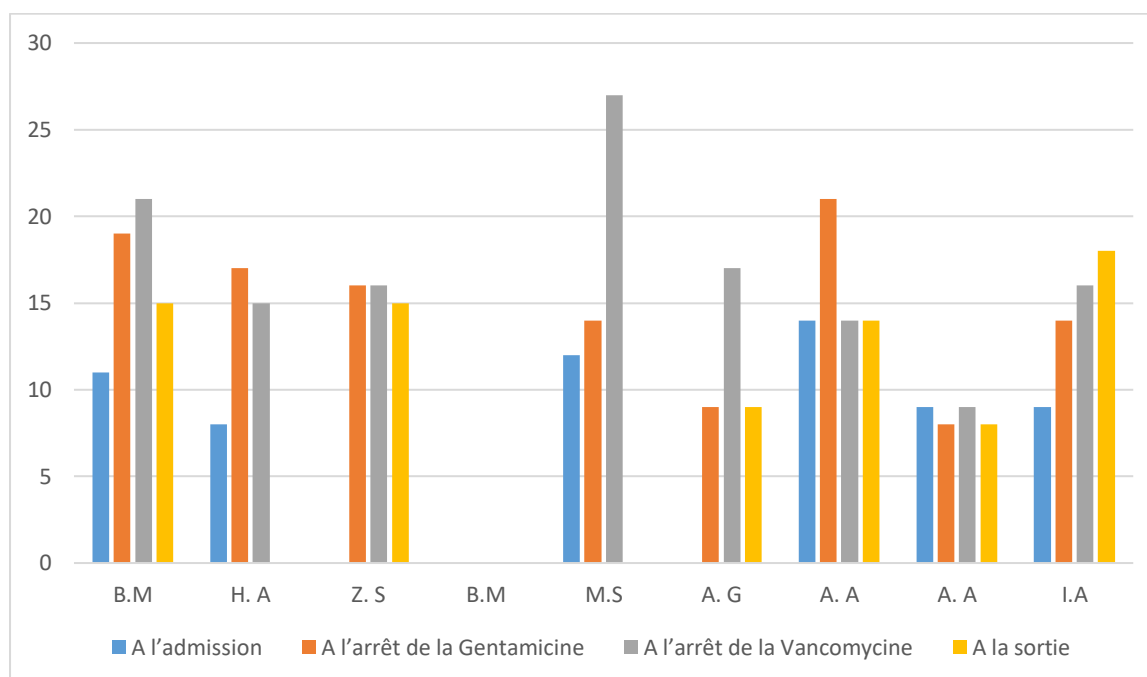


Figure 21: Evolution de la créatinine chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.

1.3.2 Evolution de la CRP chez les patients hospitalisés

Tableau 19: Evolution de la CRP chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.

N	Initiales du patient	A l'admission	A l'arrêt de la Gentamicine	A l'arrêt de la Vancomycine	A la sortie
01	B.M	115	11.21	20	04
02	H. A	48	6.5	0.89	
03	Z. S	125	02	02	1.74
04	B.M	03	/	40.19	/
05	M.S	42	10	17	Décédée
06	A. G	01	20	30	2.85

07	A. A	147	/	10	10
08	A. A	01	110	11	/
09	I.A	168	10	09	06

- La majorité des patients de la population ont une CRP élevée à l'admission.
- Diminution de la CRP des patients à l'arrêt de la Gentamicine.
- Diminution continue de la CRP des patients hospitalisés à l'arrêt de la vancomycine.
- Des valeurs de CRP très basse à la sortie des patients, retour à la normale de la CRP d'un seul patient.

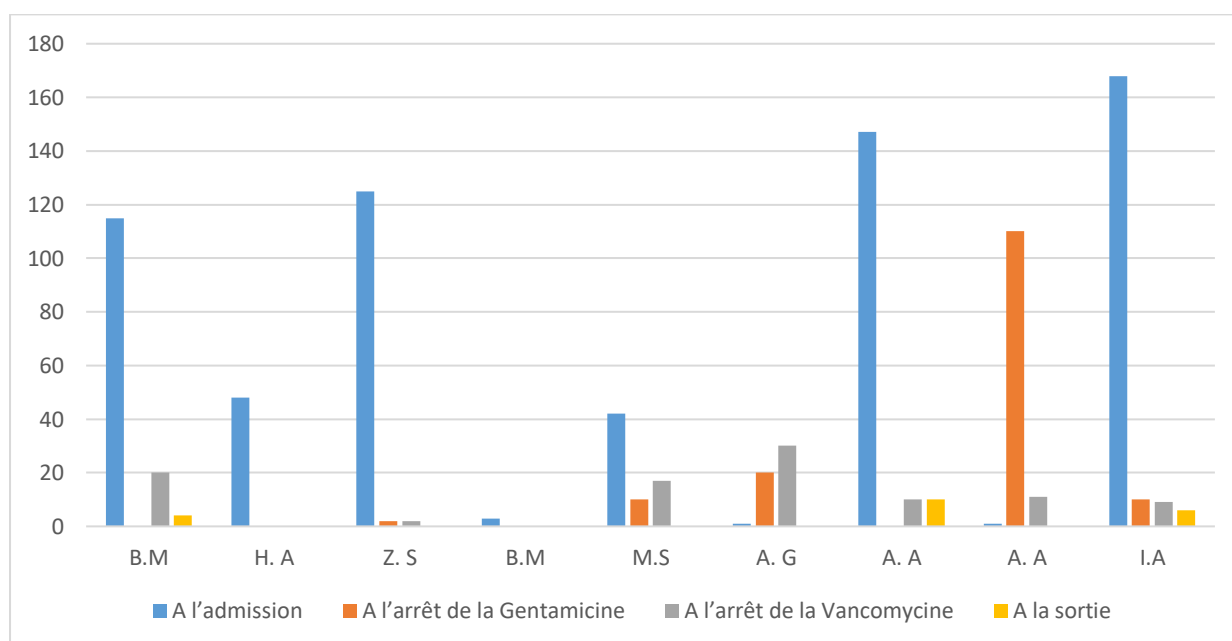


Figure22 : Evolution de la CRP chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.

1.3.3 Evolution du DFG

Tableau20 : Evolution du DFG chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.

N	Initiales du patient	A l'admission	A l'arrêt de la Gentamicine	A l'arrêt de la Vancomycine	A la sortie
01	B.M	82	32	32	47
02	H. A	102	41.3	49.5	/
03	Z. S	82	34	34	36.97
04	B.M	/	/	71	/
05	M.S	44.52	50.22	/	Décédée
06	A. G	/	/	31	/
07	A. A	56	35.33	56.4	56.4
08	A. A	/	/	/	/
09	I.A	89	/	45.97	40

- A l'admission, les patients présentent un DFG normal, sauf deux patients qui ont des valeurs très basses.
- Diminution du DFG chez tous les patients sous Gentamicine et Vancomycine à l'arrêt de la Gentamicine.
- A l'arrêt de la vancomycine, les valeurs du DFG sont toujours basses.

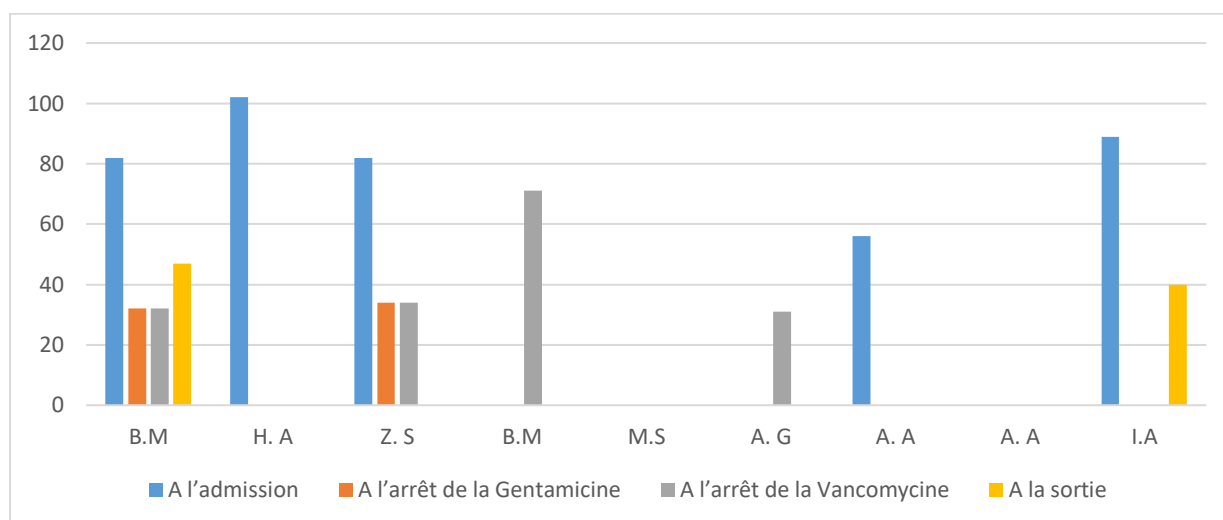


Figure 23: Evolution du DFG chez la population étudiée durant leurs hospitalisations.

2 Résultats des dosages

2.1 Gentamicinémie

2.1.1 Posologies, fréquences d'administration et résultats de dosage

La gentamicine était administrée par voie intraveineuse continue.

Tableau 21: La dose administrée pour chaque patient, la fréquence d'administration et les résultats de la Gentamicinémie.

N°	Initiales du patient	Dose administrée (mg)	Durée de traitement	C0 (µg /ml)	C1(µg /ml)
01	B.M	160mg/12h	10 j	2.09	11.25
03	Z. S	160mg/24h	10 j	0.63 0.77	8.04 4.88
05	M.S	120mg/24h	05 j	1.64 1.46	26.15 10.4
		60mg/24h	07 j	1.33	Hémolysé

06	A. G	160mg/24h	45 j	<0.3	10
				<0.3	13.2
07	A. A	60mg/12h	10 j	1.74	6.03
09	I.A	160mg/12h	10 j	0.194	4.66
		80mg/12h	07 j	1.34	1.32
				0.87	2.68

2.1.2 Comparaison des taux de la Gentamicinémie aux valeurs visées

Tableau22: Comparaison des taux plasmatiques de la Gentamicine aux intervalles visés.

	Concentration($\mu\text{g} / \text{ml}$)	Nombre	Pourcentage%
Concentration résiduelle ($\mu\text{g} / \text{ml}$) 0.5-2	<0.5	3	25
	0.5-2	8	66.67
	>2	1	8.33
Concentration maximale ($\mu\text{g} / \text{ml}$) 4-10	<4	2	18.18
	4-10	5	45.45
	>10	4	36.36

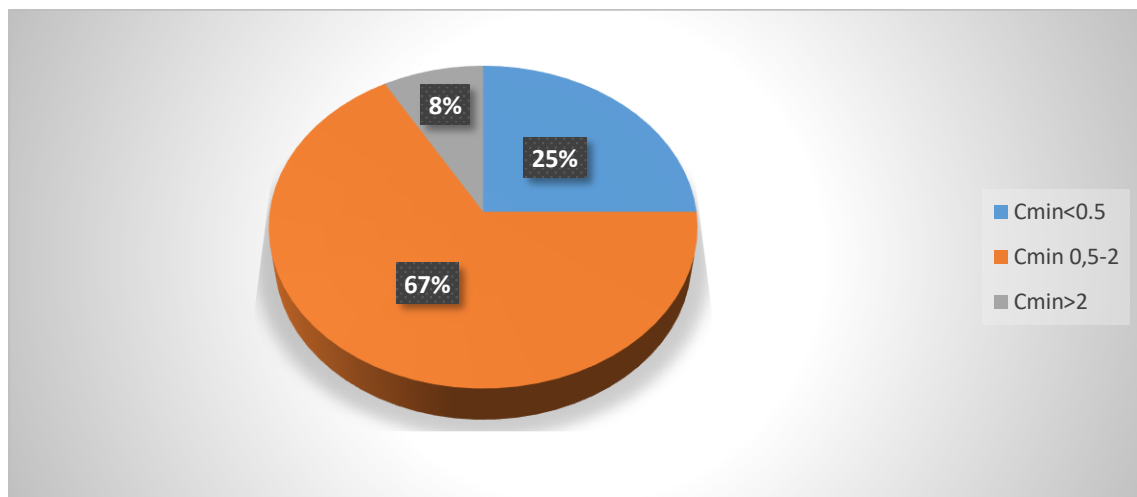


Figure 24 : Représentation graphique des concentrations résiduelles de la Gentamicine.

Plus que la moitié des prélèvements (67%) contiennent une concentration résiduelle de Gentamicine comprise dans l'intervalle de normalité, tandis que dans 25% ont trouvé une concentration inférieure à la limite et 8% dépasse la valeur maximale.

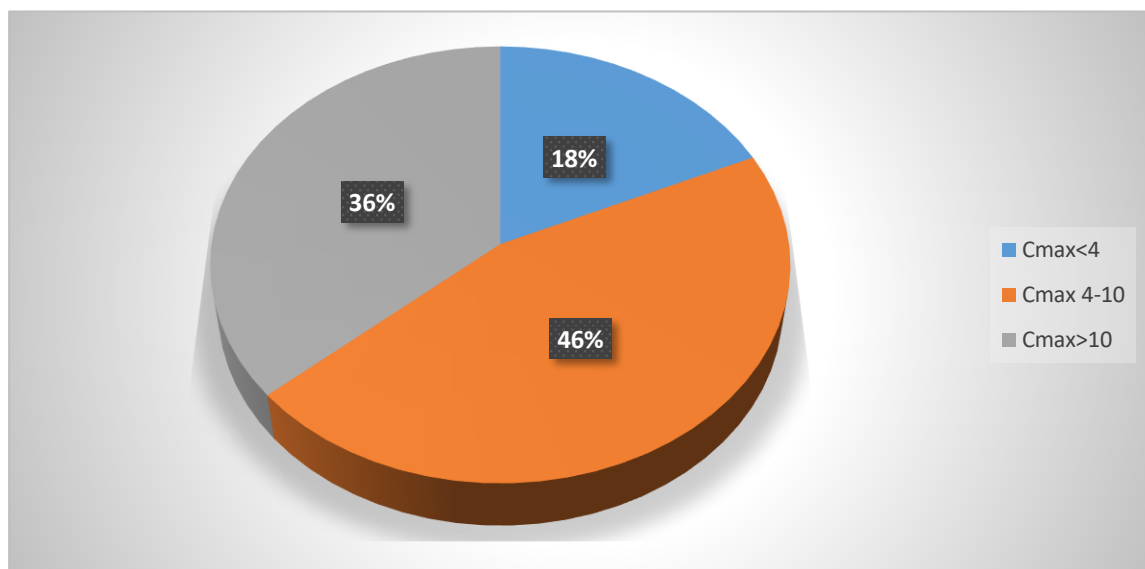


Figure 25 : Représentation graphique des concentrations au pic plasmatique de la Gentamicine.

- Presque la moitié des prélèvements(46%) ont des Cmax comprises dans l'intervalle de normalité.
- L'intervalle souhaité est dépassé par 36%des prélèvements, alors que 18% sont inférieurs à la limite minimale.

2.2 Vancomycinémie

2.2.1 Posologies, fréquences d'administration et résultats de dosage

La vancomycine était administrée sous forme continue et discontinue.

Tableau 23: Posologie, fréquence et résultats de la vancomycinémie des patients.

N°	Initiale du Patient	Dose administrée (mg)	Durée de traitement	C0 (µg /ml)
01	B.M	600mg/12h	13j	25.15
		300mg/12h	06j	14.98
		150mg/12h	11j	15.11
02	H.A	900mg/12h	06j	22.74
		400mg/12h	13j	17.86
				18.82
		775mg/12h	06j	23.66
		650mg/12h	16j	11.88
				11.31
03	Z.S	1300mg/24h	12j	08.31
				11.99

		660mg/24h	03j	20.34
		300mg/12h	07j	13.35
				11.91
04	B.M	650mg/12h	13j	12.92
				12.31
		460mg/12h	01j	/
		540mg/12h	13j	18.55
				17.23
				13.99
05	M.S	500mg/24h	08j	07.89
				08.3
				09.59
06	A.G	900mg/12h	29j	11.91
		270mg/12h	01j	41.03
07	A.A	400mg/12h	07j	26.58
		340mg/12h	11j	Hémolysé
				38.7
				Non conforme
				28.52
		300mg/12h	05j	/

08	A.A	1400mg/12h	06j	16.76
		1000mg/12h	22j	Non conforme
				08.66
				12.76
09	I.A	1200mg/12h	30j	15.2
				20.32
				27.3
		775mg/12h	03j	22.14

2.2.2 Comparaison des taux de la vancomycénémie aux valeurs visées

Tableau 24: comparaison des taux de la vancomycénémie aux valeurs visées.

	Concentrations(μg /ml)	Nombres	Les pourcentages
Concentrations résiduelle(μg /ml)	<10	5	14,70%
	10-15	11	32,35%
	>15	18	52,94%

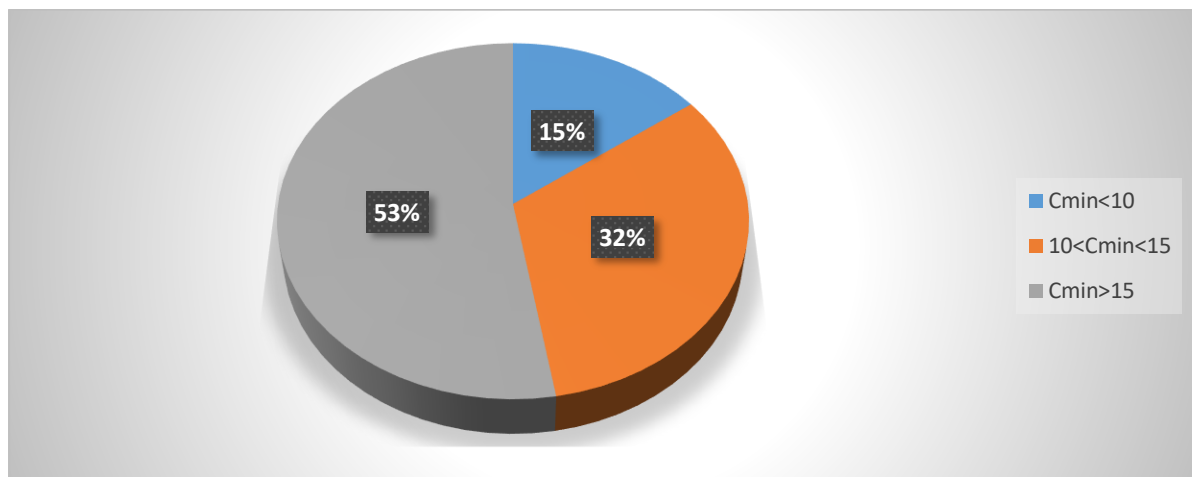


Figure 26 : Représentation graphique des concentrations résiduelles de la vancomycine.

- D'après les résultats précédents on constate que plus de la moitié des concentrations résiduelles dosées sont supérieures à la valeur limite visée.

3 Etude des cas

Observation numéro : 01

- Initiale du patient : **BM**
- Numéro d'enregistrement : 1
- Age : 82 ans
- Sexe : masculin
- Date d'hospitalisation : 02/03/2022
- Date de sortie : 14/04/2022

Il s'agit du patient BM âgé de 82 ans hospitaliser pour une endocardite infectieuse sur valve mitrale native, à germe indéterminée. Il a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine et de la gentamicine.

Etat à l'entrée

- Critères majeurs : Image à l'**échocardiographie transoesophagienne**.
- Critères mineurs : fièvre.

Le 1^{er} dosage toxicologique : 14-03-2022

Le patient recevait depuis le 03/03/2022 de la vancomycine à 600mg/12h par voie intraveineuse lente, associer à la gentamicine à 160 mg/12h par IVL.

Les résultats du dosage

- La concentration résiduelle de la vancomycine : $C_0 = 25,15 \mu\text{g/ml}$
- La concentration résiduelle de la gentamicine : $C_0 = 2,09 \mu\text{g/ml}$
- La concentration maximale de la gentamicine : $C_1 = 11,25 \mu\text{g/ml}$

Les dosages toxicologiques indiquent :

- Une élévation marquée de la C_0 de la vancomycine ainsi qu'une légère augmentation de la C_0 et C_1 de la gentamicine.

Tableau 25 : Le bilan biologique du patient n°1 à l'admission et au premier dosage de la vancomycine et la gentamicine.

	A l'admission	Au 1 ^{er} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	115	27
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	11	14
UREE[0.1 –0.5] mg/l	0,62	0,43
DFG 120 ml/min	82	51*
NA+[135 – 145] mmol/l	133	138
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4,10	3,57
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1.87	1.36
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le bilan biologique montre :

- Une diminution marquée de la CRP et du DFG ainsi qu'une légère augmentation de la CREA au J12 d'hospitalisation.

2^{ème} dosage toxicologique : 23/03/2022

A partir du 17/03/2022, le patient ne recevait que de la vancomycine à 300mg/12h par IVL. L'administration de la gentamicine a été arrêtée.

La diminution de la posologie de la vancomycine est due à une altération de la fonction rénale.

Les résultats du dosage

- La concentration résiduelle de la vancomycine : **C0 = 14,98 µg /ml**

Tableau 26:: Le bilan biologique du patient n°1 au deuxième dosage de la vancomycine.

	Au 1 ^{er} dosage toxicologique	Au 2 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	27	20
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	14	21
UREE[0.1 –0.5] mg/l	0,43	0,59
DFG 120 ml/min	51	32
NA+[135 – 145] mmol/l	138	136
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3,57	3,42
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1,36	2,39
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	28

- Le bilan biologique montre une légère diminution de la CRP ainsi qu'une diminution importante du DFG associé à une augmentation de la CREA.

Le 3^{ème} dosage toxicologique : 03/04/2022

Diminution de la posologie de la vancomycine administré le 23/03/2022 à 150mg/12h a été recommander voyant la fonction rénale empiré.

Les résultats du dosage

- La concentration résiduelle de la vancomycine C0 =15,11 µg /ml

Tableau 27: Le bilan biologique du patient n°1 au 3^{ème} dosage toxicologique de la vancomycine.

	Au 2 ^{ème} dosage toxicologique	Au 3 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	20	6
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	21	16
UREE[0.1 –0.5] mg/l	0,59	0,39
DFG 120 ml/min	32	44
NA+[135 – 145] mmol/l	136	135
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3,42	3,9
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2,39	1,32
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	28	/

- La diminution continue de la CRP démontre une amélioration de l'infection.
- On observe une diminution de la CREA accompagné d'une élévation du DFG signe d'une amélioration de la fonction rénale.
- **24/04/2022** : sortie du patient avec état générale conservé

Observation numéro : 02

- Initiale du patient : **H.A**
- Numéro d'enregistrement : 02
- Age : 68 ans
- Sexe : Masculin
- Entrée le : 15/03/2022
- Sortie le : 01/05/2022

Il s'agit du patient H.A âgé de 68 ans, hospitalisé pour cause d'une EI certaine sur prothèse mécanique mitrale tardive à porte d'entrée indéterminée, provoquée par staphylococcus aureus, compliquée d'un hématome cérébral.

Etat à l'entrée

- 1 Critère majeur : 02 hémocultures positives à Staphylococcus aureus.
- 3 Critères mineurs : -fièvre.
 - Prédisposition : valve mitrale mécanique implantée il y a 27ans.
 - GNA.

1^{er} dosage toxicologique : 21/03/2022

A l'entrée, le patient a été mis sous une association d'antibiothérapie : Gentamicine + Vancomycine.

La Gentamicine a été administré du 15/03/2022 au 23/03/2022 à une posologie de 160mg/24h par voie IVL. Aucun dosage toxicologique de Gentamicine n'a été effectué.

La posologie administrée de la Vancomycine était de 900mg/12h en IVL.

Les résultats du dosage

- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : **22.74µg/ml**.

La C0 de la Vancomycine est supérieure aux normes.

Tableau 28 : le bilan biologique de la patiente à l'admission et au premier dosage toxicologique

	A l'admission	Au 1 ^{er} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	48	9
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	08	17
UREE[0.1 –0.5] mg/l	0.55	0.44
DFG 120 ml/min	102	42.8
NA+[135 – 145] mmol/l	133	130
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.3	3.6
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	0.99	/
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	34	/

- Le bilan biologique indique un abaissement de la valeur de la CRP mais qui reste hors normes, ainsi qu'une élévation de la CREA.
- Une diminution critique du DFG.

2^{ème} dosage toxicologique : 28 /03/2022.

Le 21/03/2022 : après avoir reçu les résultats du dosage précédant et suite à l'altération de la fonction rénale (DFG=42.8 ml/min), la posologie de la Vancomycine a été ajusté à 400mg/12h par voie IVL.

Les résultats du dosage

- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : **17.86µg/ml.**

La concentration résiduelle de la Vancomycine est supérieure à la valeur limite.

Tableau 29 : Le bilan biologique du patient n°2 au deuxième dosage de la vancomycine.

	Au 1 ^{er} dosage toxicologique	Au 2 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	9	5
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	17	17
UREE[0.1 – 0.5] mg/l	0.44	0.42
DFG 120 ml/min	42.8	42
NA+[135 – 145] mmol/l	130	130
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.6	3.7
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	/	1.21
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	37	/

- Le bilan biologique montre une diminution continue du taux du DFG et aucun changement des valeurs de CREA.

3^{ème} dosage toxicologique : 04/04/2022

La posologie de la Vancomycine est toujours maintenue a 400mg/12h en IVL.

Résultat du dosage

- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : **18.82µg/ml**

La C0 de la Vancomycine a augmentée comparant aux résultats du dosage précédent et reste donc supérieure à la valeur limite.

Tableau 30:: Le bilan biologique du patient n°2 au troisième dosage de la vancomycine.

	Au 2ème dosage toxicologique	Au 3 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	5	6
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	17	16
UREE[0.1 – 0.5] mg/l	0.42	04
DFG 120 ml/min	42	46
NA+[135 – 145] mmol/l	130	129
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.7	5.7
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1.21	1.41
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	37	35

D'après les résultats du bilan biologique ; on remarque

- Une légère augmentation des taux de la CRP.
- Une légère diminution du taux de la CREA mais qui reste supérieure aux normes.
- Une légère amélioration du DFG mais qui reste loin de la norme.

4^{ème} dosage toxicologique : 10/04/2022

La posologie de la Vancomycine n'a pas été modifiée et qui correspond donc à 400mg/12h par voie IVL

Les résultats du dosage

- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : **23.66µg/ml.**

La C0 de la Vancomycine est très élevée comparant aux résultats précédents et s'éloigne donc de la valeur limite.

Tableau31:: Le bilan biologique du patient n°2 au quatrième dosage de la vancomycine.

	Au 3 ^{ème} dosage toxicologique	Au 4 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	6	10
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	16	13
UREE[0.1 – 0.5] mg/l	04	0.36
DFG 120 ml/min	46	58.4
NA+[135 – 145] mmol/l	129	133
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	5.7	3.3
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1.41	1.8
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	35	36

Selon le bilan biologique, on déduit :

- Une élévation du taux de la CRP.
- Une amélioration du DFG mais qui reste bas.
- Une normalisation de la valeur de la CREA.

5^{ème} dosage toxicologique : 20/04/2022

La posologie de la Vancomycine n'a pas été modifiée et qui correspond donc à 400mg/12h par voie IVL.

Les résultats du dosage

- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 11.88µg/ml.

D'après le résultat, on constate une amélioration de la C0 et qui est donc comprise dans l'intervalle de valeurs normales.

Tableau 32 : Le bilan biologique du patient n°2 au cinquième dosage de la vancomycine.

	Au 4 ^{ème} dosage toxicologique	Au 5 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	10	1
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	13	15
UREE[0.1 – 0.5] mg/l	0.36	0.52
DFG 120 ml/min	58.4	53.63
NA+[135 – 145] mmol/l	133	134
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.3	4.62
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1.8	0.94
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	36	/

Selon le résultat du bilan biologique

- La valeur de la CRP a fortement diminué et est comprise dans l'intervalle de norme souhaitée.
- Une augmentation du taux de la CREA.
- Le débit de filtration glomérulaire reste faible.

6^{ème} dosage toxicologique : 26/04/2022

La posologie de la Vancomycine n'a pas été modifiée et qui correspond donc à 400mg/12h par voie IVL.

Les résultats du dosage

- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 11.31µg/ml

La C0 de la Vancomycine est comprise dans l'intervalle de valeurs normales.

Tableau 33 :: Le bilan biologique du patient n°2 au sixième dosage de la vancomycine.

	Au 5ème dosage toxicologique	Au 6 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	1	0.89
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	15	15
UREE[0.1 – 0.5] mg/l	0.52	0.33
DFG 120 ml/min	53.63	49.5
NA+[135 – 145] mmol/l	134	134
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4.62	3.5
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	0.94	1.95
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

D'après les résultats du bilan biologique, on constate :

- La valeur de la CREA reste élevée.
- Le DFG a diminué.

01/05/2022 : sortie du patient

L'état général du patient est conservé

- **Observation Numéro : 03**

Initiale du patient : **AA**

N° d'enregistrement (tableau) : 07

Age : 53 ans

Sexe : masculin

Date d'hospitalisation : 24/11/2021

Il s'agit du patient AA âgé de 53 ans, hospitalisé pour une endocardite infectieuse sur valve aortique native à porte d'entrée probablement urinaire à germe indéterminé.

Insuffisance rénale chronique depuis 3 ans (sous furozenol 200mg/ 2*j).

Etat à l'entrée

- Critères majeurs : Image à l'ETT.

Souffle cardiaque.

- Critères mineurs : dyspnée stade 2.

Fièvre.

Brulures mictionnelles.

Le 1^{ère} dosage toxicologique : 01/12/2021

Le patient recevait depuis le 24/11/2021 une association de la vancomycine à 400mg/12h par voie intraveineuse lente à la gentamicine 60mg/12hpar IVL.

Les résultats du dosage

- La concentration résiduelle de la vancomycine : **C0 = 26,58 µg /ml**
- La concentration résiduelle de la gentamicine : Cmin = 1,74 µg /ml
- La concentration maximale de la gentamicine : Cmax = 6,03 µg /ml

Les dosages toxicologiques illustrent une élévation marquée de la concentration résiduelle de la vancomycine.

Tableau 34 :: Le bilan biologique du patient n°3 à l'admission et au premier dosage de la vancomycine et la gentamicine

	A l'admission	Au 1 ^{er} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	147	15
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	14	16
UREE[0. – 0.5] mg/l	0,25	0,32
DFG 120 ml/min	56*	40,36
NA+[135 – 145] mmol/l	136	136
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	2,7	3,7
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	0,83	/
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

- A l'entrée, le bilan rénal du patient est perturbé : CREA élevée, DFG diminuée.
- Au J7 d'hospitalisation, une élévation continue de la CREA associé à une diminution continue du DFG est constatée. Une diminution de la CRP.

2^{ème} dosage toxicologique : 09/12/2021

Ajustement de la posologie de la gentamicine à 45mg/12h administré par IV discontinuée, suivi d'un arrêt de cet antibiotique le 05/12/2021.

Une légère diminution de la posologie de la vancomycine à partir du 02/12/2021 à 340mg/12h administré par IVL.

Dosage toxicologique de la vancomycine n'a pas pu être fait car le prélèvement était hémolysé.

Tableau 35 : Le bilan biologique du patient n°3 au deuxième dosage de la vancomycine.

	Au 1 ^{er} dosage toxicologique	Au 2 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	15	/
CREA [6.0 – 13.0] mg/l	16	22
UREE [0.1 – 0.5] mg/l	0,32	0,46
DFG 120 ml/min	40,36	33
NA ⁺ [135 – 145] mmol/l	136	135
K ⁺ [3.5 – 5.0] mmol/l	3,7	3,06
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	0,83	/
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

- Le bilan biologique montre une augmentation de la CREA et une diminution du DFG.

3^{ème} dosage toxicologique : 12/12/2021

Maintien de la même posologie de la vancomycine (340mg/12h IVL) et dosage de la concentration résiduelle de la vancomycine dans le cadre d'un contrôle toxicologique.

Les résultats du dosage

- La concentration résiduelle de la vancomycine : **C0 = 38,7µg /ml.**

Le dosage toxicologique de la vancomycine effectué montre une augmentation accrue du taux de la concentration résiduelle de la vancomycine.

Tableau 36: Le bilan biologique du patient n°3 au 3^{ème} dosage toxicologique.

	Au 2 ^{ème} dosage toxicologique	Au 3 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	/	/
CREA [6.0 – 13.0] mg/l	22	17
UREE [0.1 – 0.5] mg/l	0,46	0,55
DFG 120 ml/min	33	45
NA ⁺ [135 – 145] mmol/l	136	132
K ⁺ [3.5 – 5.0] mmol/l	3,7	3,06
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	0,83	1,08
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	22

- On remarque une diminution de la CREA associée à une augmentation de la valeur du DFG.

4^{ème} dosage toxicologique : 19/12/2021.

Légère augmentation de la posologie de la vancomycine à 400mg/12h administré par voie intraveineuse lente.

Dosage toxicologique de la vancomycine n'était pas effectuer en raison d'un prélèvement non conforme.

Tableau37: Le bilan biologique du patient n°3 au 4^{ème} dosage toxicologique.

	Au 3 ^{ème} dosage toxicologique	Au 4 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	/	25
CREA [6.0 – 13.0] mg/l	17	21
UREE [0.1 – 0.5] mg/l	0,55	
DFG 120 ml/min	45	35,33
NA ⁺ [135 – 145] mmol/l	132	132
K ⁺ [3.5 – 5.0] mmol/l	3,5	5,31
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1,08	0,8
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	22	33

- Le bilan rénal au J26 d'hospitalisation était perturbé avec une élévation de la CREA et une diminution du DFG.
- CRP toujours haute par rapport aux normes.

5^{ème} dosage toxicologique : 26/12/2021

Suite à l'altération de la fonction rénale la posologie de la vancomycine a été adaptée à une dose de 340mg administré par voie IV discontinue en raison de 2 injection /jour.

Les résultats du dosage

- Concentration résiduelle de la vancomycine : $C_0 = 28,52\mu\text{g} / \text{m}$

Tableau 38: Le bilan biologique du patient n°3 au 5^{ème} dosage toxicologique.

	Au 4^{ème} dosage toxicologique	Au 5^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	25	/
CREA [6.0 – 13.0] mg/l	21	14
UREE [0.1 – 0.5] mg/l	/	0,53
DFG 120 ml/min	35,33	56
NA+ [135 – 145] mmol/l	132	131
K+ [3.5 – 5.0] mmol/l	5,31	3,66
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	0,8	1,42
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	33	/

- La valeur de la concentration résiduelle de la vancomycine est très élevée par rapport aux normes visées.
- Le bilan biologique indique : une diminution de la CREA ainsi qu'une augmentation du DFG.
- Ajustement de la posologie de la vancomycine à 300mg/12h administré par voie IV lente le 27/12/2021 suivi d'une augmentation de la dose à 540mg par voie IVL à partir du 02/01/2022 sans aucun dosage toxicologique effectuer.
- Le bilan biologique du 05/01/2022 indique une CRP diminuée à 10mg/l ainsi qu'un bilan rénal légèrement amélioré avec une CREA à 14mg/l et un DFG de 56,4 ml/min.

Chapitre III : Discussion des Résultats



Le suivi thérapeutique pharmacologique de vancomycine / Gentamicine est indiqué chez les patients atteints d'endocardite infectieuse. Ce suivi consiste à effectuer des dosages plasmatiques à fin d'évaluer leurs toxicités rénales.

A cet effet, nous avons menés une étude descriptive portant sur neuf (9) patients (avec 48 prélèvements) hospitalisés au service de cardiologie CHU de Tizi-Ouzou, cette étude s'étale sur une période de Cinq (5) mois : du 24/11/2021 au 27/04/2022. L'objectif de notre étude est de montrer la néphrotoxicité des deux antibiotiques et démontrer l'importance de réaliser des dosages toxicologiques, ces derniers ont été effectués au niveau du laboratoire de toxicologie CHU Tizi-Ouzou grâce à une méthode FPIA réalisée sur COBAS integra 400 plus.

- **Les difficultés rencontrées :**

Nous avons été confrontés durant notre étude à certaines limites décrites comme suit :

- La taille réduite de la population, qui nous a privés d'établir une étude statistique à large spectre.
- Recueil des informations à partir des dossiers médicaux, en conséquence, les données qui concerne l'état physiopathologique des patients et les effets indésirables peuvent être manquant ce qui rend difficile l'analyse du profil de chaque patient.
- L'indisponibilité de certains bilans biologique ce qui a limité l'interprétation de certains dosages et l'explication de la toxicité rénale.
- Absence des paramètres biologiques permettant d'évaluer l'ototoxicité.
- Manque de réactif et la panne de certains automates à empêcher la réalisation de quelques paramètres biologiques.
- La non-conformité de certains prélèvements qui ont faussés les résultats.

- **A propos de la population étudiée**

Une prédominance marquée de l'endocardite infectieuse chez la gent masculine avec un pourcentage s'élevant à 66.67% touchant une tranche d'âge supérieure à 50ans (1) ainsi les hommes au-delà de la cinquantaine seraient touchés deux fois plus que les femmes.

Les personnes âgées sont les plus touchés, car l'endothélium qui protège les valves s'abîme avec l'âge ; la prépondérance masculine peut être expliquée par une fréquence élevée de cardiopathies chez les hommes.

D'après la rédactrice scientifique **Delphine WAQUIER (2)**, les éléments favorisant de l'endocardite infectieuse englobent : HTA, prothèses valvulaires, diabète, rhumatisme cardiaque, maladies cardiaques sous-jacentes. Ce qui est en concordance avec les résultats obtenus durant notre étude de cas :

HTA (77.77%), diabète (44.44%), gonarthrose cas de la patiente n°03, prothèse intracardiaque cas des patients n° 2,4,5,6,8 et maladies cardiaques sous-jacentes cas du patient n° 2,4,7,8.

- **Concernant l'endocardite infectieuse**

Les critères de Duke représentent l'un des moyens les plus fiables pour diagnostiquer une endocardite infectieuse, sachant cela on a orienté notre étude vers les paramètres les plus fréquents au sein de notre population et comme l'indique l'étude menée par **Evangelista A, Gonzales-Alujas MT (3)** : l'échographie combinée aux hémocultures permet d'affirmer le diagnostic d'endocardite avec une sensibilité de l'ordre de 90%, Les hémocultures représentant le premier examen de référence, positives chez les patients n°2,4,5,6,9 associées à l'Echocardiographie (ETO et l'ETT) qui permettent la visualisation des végétations ; ce qui concerne les cas (patient n°1,3,5,6,7,8,9).

La fièvre est le plus constant des symptômes **(4)** et ce signe clinique est présent chez 5 de nos patients.

Les agents pathogènes principalement retrouvés chez nos malades sont *staphylococcus aureus* (22.22%), staphylocoque coagulase négative (22.22%), les enterocoques (11,11%) ces pourcentages coïncident avec l'étude française de 2008 **(5)**.

Selon **Sekkali N, Lahlou I, Akoudad H (6)** La porte d'entrée des germes concernés n'est identifiée que dans la moitié des cas étudiés un constat proche de nos données qui stipulent que 33.33% de nos cas ont une porte d'entrée déterminée (cutanée, digestive, urinaire).

- **A propos du suivi thérapeutique**

Les dosages toxicologiques de la Gentamicine :

En comparant les concentrations plasmatiques de nos patients aux intervalles thérapeutiques ciblés, résiduelles (C_0 entre 0,5-2 $\mu\text{g/ml}$) et maximales (C_{max} entre 4-10 $\mu\text{g/ml}$) :

Le patient n°1 présente une concentration résiduelle au-dessus de la zone thérapeutique préconisée, suggérant un risque majoré d'effets indésirables. Cela peut être le résultat d'un surdosage ou d'une altération des fonctions rénales, principale voie d'élimination de la Gentamicine. Alors que, les patients n° 06,09 ont une C_0 au-dessous de 0,5 $\mu\text{g/ml}$, ceci pourrait se traduire par un échec thérapeutique éventuelle.

La concentration au pic de Gentamicine est inférieure à la zone thérapeutique préconisée, suggérant un défaut d'efficacité ou une non-conformité des prélèvements ; c'est le cas du patient n°09. Tandis que, les concentrations maximales chez les patients n° 01,05,06 sont anormalement élevées ce qui risque un surdosage due à une altération des fonctions rénales.

Après analyse de nos résultats : On constate que, 36,36% des concentrations maximales étaient supérieures à la norme et des valeurs tout aussi élevées de 8,33% des taux résiduelles. Cette augmentation sera probablement due à : l'altération des fonctions rénale (diminution du débit de filtration glomérulaire) ou un surdosage de la Gentamicine peut être incriminer ; imposant soit une prolongation de l'intervalle d'administration ou bien une diminution de la dose, ce qui n'a pas été la conduite tenue chez nos patients à l'exception du patient n°7 ; puisque cette exacerbation des concentrations plasmatique à susciter soit un changement ou carrément un arrêt de la molécule, cette décision n'était pas systématiquement liée aux dosages toxicologiques, le bilan biologique ainsi que l'état clinique des malades étaient pris en compte.

Un pourcentage de 18,18% des concentrations maximales étaient inférieures à la limite, expliquant un défaut d'efficacité qui peut être le résultat d'une posologie insuffisante ou bien une augmentation du débit de filtration glomérulaire.

Les dosages toxicologiques de la Vancomycine

Pour un intervalle thérapeutique de concentrations résiduelles visés se situant entre 10-15 µg /ml, les 09 patients ont effectués au totale 34 prélèvements. 15% de ces derniers étaient inférieurs aux normes cela peut être le résultat d'une posologie insuffisante ; tandis que, la moitié de ces échantillons étaient supérieure à 15µg /ml signe d'une éventuelle altération de la fonction rénale ; et 32% étaient dans l'intervalle de conformité.

Les bilans biologiques

Notre population a bénéficié de bilans biologiques de base (à l'entrée) et de contrôle (à chaque dosage toxicologique).

Il est impératif de réaliser ces bilans vu les perturbations de la fonction rénale que la Vancomycine et la Gentamicine peuvent engendrer tel que le confirme l'étude réalisée en Tunisie en 1998 (7).

le patient n°7 présente une insuffisance rénale chronique depuis 3 ans d'où une perturbation de son bilan rénal à l'entrée, ce dernier était équilibré pour les autres patients.

Après le diagnostic de l'endocardite, une bithérapie : Gentamicine / Vancomycine a été préconisé chez la majorité des malades (patients n°01, 02, 03, 05, 07, 09) en vue d'élargir le spectre d'action; en moyenne à partir du 6ème jour la plupart des paramètres rénaux étaient déséquilibrés ainsi que les résultats des dosage toxicologique, cela à incité les médecins à un ajustement de la posologie de la gentamycine (patients n°07) ; et pour la Vancomycine , un ajustement a été fait pour les patients n°01, 02, 07 ;en ce qui concerne les patients n° 03, 05, 09 le traitement a été maintenu malgré la perturbation des dosages toxicologiques et du DFG.

Des dosages toxicologiques et des bilans rénaux ont été effectués dans le cadre d'un suivi thérapeutique pharmacologique néanmoins on remarque que les cliniciens n'ont pas pris en compte ces derniers dans leur prise de décisions concernant l'ajustement de la posologie de la vancomycine (patients n°01, 02, 03, 07, 09) et l'arrêt de la Gentamicine pour les patients n°03, 07,09.

Les patients n°04 et n°08, une monothérapie a été prodigué(Augmentin) pendant 05joursavant qu'un changement vers une bithérapie soit requis :

Patient n°04 : Vancomycine associée à Ciprolon puis changement de ce dernier par Rifampicine. Les résultats du suivi thérapeutique ont permis d'ajuster la posologie de la vancomycine.

Patient n°8 : Vancomycine combinée à la Gentamicine puis changement de ce dernier par Cefloxacin. Aucune perturbation des paramètres rénaux n'a été marquée.

La patiente n°6 : un changement de protocole thérapeutique a été mis au point sous une bithérapie Gentamicine/Augmentin pendant 05 jours, l'Augmentin a été remplacé par la Vancomycine. D'après les résultats du dosage toxicologique, un arrêt de la Gentamicine a été effectué. Une interruption de la Vancomycine a été programmée à cause d'une hypersensibilité manifestée par une éruption cutanée maculo-papuleuse.

Un pourcentage de 88,88% a présenté un dysfonctionnement rénal dû à l'administration de ces deux antibiotiques.

L'étude des professeurs **Jacques BUXERAUD** et **Sébastien FAURE** indique que la néphrotoxicité touche environ 20% des patients traités par les aminosides (8).

Tout d'abord, il faut préciser que le caractère néphrotoxiques de la vancomycine en monothérapie est resté débattu à nos jours selon les articles (9) et (10) ce qui a été conclu dans l'analyse des résultats du patient n°08. Cependant, pour les autres patients la néphrotoxicité a été constatée vu l'association Vancomycine/ Gentamicine, ces dires sont consolidés par les auteurs de l'article (11).

Des doses quotidiennes plus importantes que celles recommandées par convention sont nécessaires pour un traitement approprié, les concentrations sériques doivent être surveillées pour assurer un traitement adéquat chose qui a été faite en théorie mais pas mise en pratique puisque les médecins ne se sont pas basés sur ces derniers dans la prise en charge des patients.

Conclusion

La vancomycine et la gentamicine sont deux antibiotiques à effet bactéricide, prescrits en dernier recours dans les infections compliquées à germes résistants. Du fait de leur néphrotoxicité extrêmement élevée, les doses sont administrées avec précaution ne dépassant pas un certain seuil élaboré.

Le suivi thérapeutique pharmacologique représente une approche importante dans la maîtrise du risque toxique, il permet d'aboutir à une individualisation de la posologie ce qui est principalement important dans le cas des glycopeptides et aminosides en raison de leur grande toxicité ainsi que de leur variabilité pharmacocinétique intra et inter-individuel.

Notre travail porte sur la surveillance des concentrations sériques de la Gentamicine et Vancomycine complétée par des bilans biologiques à différents délais permettant une meilleure prise en charge de l'endocardite infectieuse en évitant tout signe de toxicité.

Les résultats de notre étude et principalement l'étude des cas retrouvés au niveau du service de cardiologie ont mis en évidence la perturbation de la fonction rénale causée par la Vancomycine et la Gentamicine.

Les cliniciens évaluent la fonction rénale par les résultats du dosage des paramètres rénaux (Créatinine++, DFG+++, Urée...) tandis que les dosages toxicologiques de ces deux antibiotiques sont réalisés tardivement ce qui réduit la fiabilité des résultats.

Selon ces résultats la néphrotoxicité est plus importante lors d'une association Gentamicine /Vancomycine. Pour la Vancomycine, une adaptation de la posologie est toujours faite ; et pour ce qui concerne la Gentamicine, l'arrêt de cet antibiotique après deux semaines est généralement appliqué.

Pour cela, un dosage toxicologique effectué à temps et un accord commun entre les cliniciens et les analystes s'imposent pour une meilleure interprétation des résultats afin d'éviter une éventuelle néphrotoxicité.

Références bibliographiques

- [1]. Bayer AS, Bolger AF, Taubert KA, et al. Diagnosis and management of infective endocarditis and its complications. *Circulation*. 1998 ;98 :2936-98.
- [2]. Lacarelle B, Baltasat A, et al. Biologie Médicale ; Laboratoire de pharmacocinétique, hôpital de la Timone, 27 boulevard Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 5 France ;2007.
- [3]. Bouquet S, Venisse N. Biologie Médicale ; Laboratoire de pharmacocinétique, centre hospitalier universitaire de Poitiers, 350 avenue Jacques Cœur, BP577,86021 Poitiers cedex France ;2007.
- [4]. Hoen B, Alla F, Selton-Suty C et al. Changing profile of infective endocarditis: results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288:75-81.
- [5]. Dr Attias D, Dr Lellouche N. Livre de Cardiologie vasculaire 8ème édition 2018.
- [6]. Gutschik E. Microbiological recommendations for the diagnosis and follow-up of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998 ;4 Suppl 3 :S10-S16.
- [7]. Delahaye F, Rial MO, de Gevigney G, Ecochard R, Delaye J. A critical appraisal of the quality of the management of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1999 ;33 :788-93.
- [8]. Tornos P, Iung B, Permanyer-Miralda G, Baron G, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, et al. Infective endocarditis in Europe: lessons from the Euro heart survey. *Heart* 2005;91:57-5.
- [9]. Durack DT. Approach to diagnosis of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 1998;4 Suppl 3:S3-S9.
- [10]. Fournier PE, Thuny F, Richet H, Lepidi H, Casalta JP, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis : a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010 ;51 :131-40.
- [11]. Röver C, Greub G, Lepidi H, Casalta JP, Habib G, Collart F, et al. PCR detection of bacteria on cardiac valves of patients with treated bacterial endocarditis. *J Clin Microbiol* 2005;43:163-7.
- [12]. Le Moing V, Alla F, Doco-Lecompte T et al. *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infection and Endocarditis-A Prospective Cohort Study. *PloS One* 2015;10(5):e0127385.
- [13]. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bonglorni MG, Casalta JP, Del Zotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075-128.
- [14]. Salomäki SP, Saraste A, Kemppainen J, Bax JJ, Knuuti J, Nuutila P, et al. 18F-Fdg positron emission tomography/computed tomography in infective endocarditis. *J Nucl Cardiol* off Publ Am Soc Nucl Cardiol. 2017;24(1):195-206.

- [15]. Ahmed FZ, James J, Cunningham C, Motwani M, Fullwood C, Hooper J, et al. early diagnosis of cardiac implantable electronic device generator pocket infection using 18F-FdgPeT/CT. *eur Heart J - Cardiovasc imaging*. mai 2015;16(5):521-30.
- [16]. Tlili g, amroui s, Mesguich C, rivi  re a, Bordachar P, Hindi   e, et al. High performances of 18F-fluorodeoxyglucose PeTCT in cardiac implantable device infections: a study of 40 patients. *J nucl Cardiol*. ao  t 2015;22(4):787-98.
- [17]. Bensimhon l, lavergne T, Hugonnet F, Mainardi J-l, latremouille C, Maunoury C, et al. Whole body [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for the diagnosis of pacemaker or implantable cardioverter defibrillator infection: a preliminary prospective study. *Clin Microbiol infect*. juin 2011;17(6):836-44.
- [18]. Beck H, dilsizian V, dickfeld T. absence of Cardiovascular implantable electronic device infection in remote implantations demonstrated by Fluorine-18 Positron emission Tomography. *J am Coll Cardiol*. nov 2012;60(21):2259-60.
- [19]. Feuchtner gM, stolzmann P, dichtl W, schertler T, Bonatti J, scheffel H, et al. Multislice Computed Tomography in infective endocarditis. *J am Coll Cardiol*. f  vr 2009;53(5):436-44.
- [20]. Sarrazin J-F, Philippon F, Tessier M, guimond J, Molin F, Champagne J, et al. usefulness of Fluorine-18 Positron emission Tomography/Computed Tomography for identification of Cardiovascular implantable electronic device infections. *J am Coll Cardiol*. mai 2012;59(18):1616-25.
- [21]. Graziosi M, Nanni C, Lorenzini M, Diemberger I, Bonfiglioli R, Pasquale F, et al. Role of 18F-Fdg PeT/CT in the diagnosis of infective endocarditis in patients with an implanted cardiac device: a prospective study. *eur J nucl Med Mol imaging*. ao  t 2014;41(8):1617-23.
- [22]. Leccisotti l, Perna F, Lago M, Leo M, Stefanelli A, Calcagni Ml, et al. Cardiovascular implantable electronic device infection: delayed vs standard Fdg PeT-CT imaging. *J nucl Cardiol*. juin 2014;21(3):622-32.
- [23]. Fagman E, Van Essen M, Fred  n Lindqvist J, Snygg-Martin U, Bech-Hanssen O, Svensson G. 18F-Fdg PeT/CT in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *int J Cardiovasc imaging*. avr 2016;32(4):679-86.
- [24]. Ricciardi A, Sordillo P, Ceccarelli L, Maffongelli G, Calisti G, Di Pietro B, et al. 18-Fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: an additional tool in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *int J infect dis*. nov 2014;28:219-24.
- [25]. Fagman e, van essen M, Fred  n lindqvist J, snygg-Martin u, Bech-Hanssen o, svensson g. 18F-Fdg PeT/CT in the diagnosis of prosthetic valve endocarditis. *int J Cardiovasc imaging*. avr 2016;32(4):679-86.
- [26]. Saby L, Laas O, Habib G, Cammilleri S, Mancini J, Tessonnier L, et al. Positron emission Tomography/Computed Tomography for diagnosis of Prosthetic Valve endocarditis. *J am Coll Cardiol*. juin 2013;61(23):2374-82.

- [27]. Pizzi Mn, Roque A, Fernández-Hidalgo N, Cuéllar-Calabria H, Ferreira-gonzález I, gonzález-alujas MT, et al. Improving the diagnosis of infective endocarditis in Prosthetic Valves and intracardiac devices With 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron emission Tomography/Computed Tomography angiography: initial results at an infective endocarditis referral Center Circulation. 22 sept 2015;132(12):1113-26.
- [28]. Habib G *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM) Eur Heart J(2015).
- [29]. Rehm SJ, Boucher H, Levine D, Campion M, Eisenstein BI, Vigliani GA, et al. Daptomycin versus vancomycin plus gentamicin for treatment of bacteraemia and endocarditis due to *Staphylococcus aureus*: subset analysis of patients infected with methicillin-resistant isolates. J Antimicrob Chemother 2008;62:1413–21.
- [30]. Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. Clin Infect Dis 2003;36:615–21.
- [31]. Rouas C. Etude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le système de détoxification in vivo et in vitro. 2010, THESE pour l'obtention du grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI.
- [32]. Etude de la néphrotoxicité induite par l'association médicamenteuse GENTAMICINE/AMPHOTÉRICINE B : EFFET DE L'HEURE D'ADMINISTRATION. 2001, Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures de L'Université Laval pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.).
- [33]. Zaoui H, Bouleghlimat I . Etude de la néphrotoxicité induite par la gentamicine: effet préventif d'une plante médicinale endémique à l'ALGERIE «Genista ». 2015, Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master du toxicologie et santé.
- [34]. Mignaval F, Fontaine B, Riché A, Nowak C, Cancel D, Lemaitre F. Prédiction a priori des concentrations en gentamicine au pic : utilisation d'un outil simple et pratique. 2010, Pathologie Biologie 59 (2011) 79–82.
- [35]. Anonyme. Gentamicine. 2004, Elsevier 2004 .
- [36]. Anonyme. Monographie de Gentamicin(e). 2016, CORPORATION BAXTER Mississauga (Ontario) L5N 0C2.
- [37]. Ezaitouni F, Rhouh H, Benamar L, Ouzeddoun N, Bayahya R, Balafrej L. REIN ET AMINOSIDES. 1999, Médecine du Magreb 1999 n77.
- [38]. Anonyme. Méthode de détection et dosage de résidus d'aminosides dans le muscle et le lait par CL-SM/SM. 2016 , ANSES/PR3/7/01-04 [version c].

- [39]. Karlowsky JA, Saunders SM, Harding GA, Hoban DJ, Zhanel GG . In vitro characterization of aminoglycoside adaptative resistance in *P. aeruginosa* Antimicrob Agents Chemother .1996 ; 40 :1387 – 93 .
- [40]. Jehl F. Dosage des antibiotiques :pourquoi, comment ?.2006, Bactériologie médicale.
- [41]. Anonyme .Formulaire National Des MEDICAMENTS ESSENTIELS.2007,OMS
- [42]. Anonyme. Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable GENTAMICINE, TOBRAMYCINE, NÉTILMICINE, AMIKACINE.2011, Afssaps.
- [43]. Jeanmougin P, Le Bel J. Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. 2014 , EMC - Traité de Médecine Akos.
- [44]. François M. Antibiothérapie des ENDOCARDITES INFECTIEUSES A ENTEROCOQUES.2014 , THESE pour le diplôme d'état de DOCTEUR EN MEDECINE.
- [45]. Anonyme. Les médicaments ototoxiques.2014, 6 millions de malentendants.
- [46]. Bryskier A. Antimicrobial agents: antibacterials and antifungals. ASM press., 2005, Chapitre 31, pp. 880-905.
- [47]. Pharmacopée européenne 3^{ème} édition .
- [48]. Reynolds PE, Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1989 Nov, 8(11), pp. 943-950.
- [49]. Bobin Dubreux S, Reverdy M.E, Vandenesch F, Etienne J . Résistance des staphylocoques aux glycopeptides- Annales du Contrôle National de qualité, 1998,13 ;pp.29-37.
- [50]. Casetta A, Bingen E, Lambert-Zechovsky N. Vancomycin in 1991: current status and perspectives. Pathol. Biol. (Paris)., 1991 Sep, 39(7), pp. 700-708.
- [51]. Matzke GR, McGory RW, Halstenson CE, Keane WF. Pharmacokinetics of vancomycin in patients with various degrees of renal function. Antimicrob Agents Chemother, 1984, 25, pp. 433-437.
- [52]. Geraci JE, Heilman FR, Nichols DR, Ross GT, Wellman WE. Some laboratory and clinical experience with a new antibiotic, vancomycin. Proc Staff Meet Mayo Clin., 1956 Oct 17, 31(21), pp. 564-82.
- [53]. Kaltenbach ML, Vistelle R, Pou L, Rosell M, Lopez R, Pascual C. Adaptation de la posologie des antibiotique ,1998.
- [54]. Canges in vancomycin pharmacokinetics during treatment .Ther Drug Monit , 1996, pp 194-153 .

- [55]. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, Zokufa HZ, Rotschafer JC, Crossley KB et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function., *Antimicrob Agents Chemother.*, 1988 Jun, 32(6), pp. 848-852.
- [56]. Bourgeois F, Bingen E, Lambert-Zechovsky N. Comparative in vitro activity of glycopeptides against coagulase negative staphylococci isolated in pediatric hospital units. *Pathol. Biol. (Paris)*.1992 Jan, 40(1), pp. 36-39.
- [57]. Jordan DC. Effect of vancomycin on the synthesis of the cell wall and cytoplasmic membrane of *Staphylococcus Aureus*. *Can. J. Microbiol.*, 1965 Apr, 11, pp. 390-393.
- [58]. Courvalin P. Vancomycin resistance in Gram-positive cocci, *Clinical Infectious Diseases.*, 2006 42 (supplément 1): S25-S34.
- [59]. Shockman GD, Barrett JF. Structure, function, and assembly of cell walls of gram positive bacteria. *Annu. Rev. Microbiol.*, 1983, 37, pp. 501-527.
- [60]. Mengin-Lecreulx D, Texier L, Rousseau M, Van Heijenoort J, The murG gene of *Escherichia coli* codes for the UDP-N-acetylglucosamine: N-acetylmuramyl-(pentapeptide) pyrophosphoryl-undecaprenol N-acetylglucosaminetransferaseinvolved in the membrane steps of peptidoglycan synthesis. *J. Bacteriol.*, 1991 Aug, 173(15), pp. 4625-4636.
- [61]. Claudia Z. Evaluation et optimisation du ‘‘Therapeutic Drug Monitoring’’ en néonatalogie , Master of Advanced Studies (MAS) en pharmacie hospitalière, pp 12, 14,44,45,49,51 . 2010
- [62]. Yosy L, Mesnard L. Vancomycin nephrotoxicity: Frequency and mechanistic aspects ,2018.
- [63]. Ducharme MP et al. ‘‘ Généralités sur les antibiotiques par voie systémique ‘’. 2^eédition. Paris pp. 875-893.2002.
- [64]. Prey S, Sparsa A, BOUMEDIENE A et al. Cutaneous drug reactions induced by glycopeptide , *med mal infect* ; 2007.
- [65]. Daly BM, Sharkey I. Nifedipine and vancomycin-associated red man syndrome. *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, 1986 Dec, 20(12), p.986.
- [66]. Dajee H, Laks H, Miller J, Oren R. Profound hypotension from rapid vancomycin administration during cardiac operation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1984 Jan, 87(1), pp. 145-146.
- [67]. Brummett RE. Effects of antibiotic-diuretic interactions in the guinea pig model of ototoxicity. *Rev. Infect. Dis.*, 1981 Nov-Dec, 3 suppl:S, pp. 216-223
- [68]. Mellor JA, Kingdom J, Cafferkey M, Keane CT. Vancomycin toxicity: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1985 Jun, 15(6), pp. 773-780.

- [69]. Pauly DJ, Musa DM, Lestico MR, Lindstrom MJ, Hetsko CM. Risk of nephrotoxicity with combination vancomycin-aminoglycoside antibiotic therapy *Pharmacotherapy.*, 1990, 10(6), pp. 378-382.
- [70]. Widmer N, Werner D, Grouzmann E, Eap CB, Marchetti O, Fayet A et al. Therapeutic drug monitoring : clinical practice. *Rev. Med. Suisse*, 2008 Jul, 16 ;4(165),pp. 1649-1650, pp. 1652-1660.
- [71]. Patel D, Gauthier M. Suivi Thérapeutique Pharmacologique. 2016, UE3 – Pharmacologique.
- [72]. Anonyme. GENTAMICINE. 2015, biomnis-PRECIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MEDICALES SPECIALISEES.
- [73]. Dehne N, Rauen U, De Groot H, Lautermann J. Involvement of the mitochondrial permeability transition in gentamicin ototoxicity. *Hearing research*. 2002;169(1-2):47-55.
- [74]. O'Bey KA, Jim LK, Gee JP, et al. Temperature dependence of the stability of tobramycin mixed with penicillins in human serum. *Am J Hosp Pharm* 1982;39(6):1005-1008.
- [75]. Data on file at Roche Diagnostics.
- [76]. <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique/41-principes-des-methodes-de-dosage-notion-de-sensibilite-etprecision/88notionscomplementaires#:~:text=Dans%20la%20m%C3%A9thode%20par%20polarisation,li%C3%A9e%20de%20la%20mol%C3%A9cule%20marqu%C3%A9e>.
- [77]. Wu, W.W., Wang, G., Basek, S.J., et al., Comparative study of three proteomic quantitative methods, DIGE, cICAT, and iTRAQ, using 2D gel-or LC-MALDI TOF/TOF. *J Proteome Res*, 2006. 5(3): p. 651-8.
- [78]. Guy P. Armstrong, MD. Waitemata District Health Board and Waitemata Cardiology, Auckland, Déc 2020.
- [79]. Rédactrice Delphine W. Passeport santé sur le site ; https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=endocardite_pm.
- [80]. Evangelista A, Gonzalez-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart* 2004 ; 90 :614-617.
- [81]. Mylonakis E, Caderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1318-1330.
- [82]. Selton-Suty C, Celard M, Le M, V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Iung B et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis : a 1-year population based survey. *Clin Infect Dis* 2012 May ;54(9) :1230-9.

[83]. Sekkali N, Lahlou I, Akoudad H. Endocardite infectieuse (1^{ère} partie) : étiopathogénie, diagnosis, Mor J cardiol 2011, 4 :48-53.

[84]. Bendhia N, Abbes M et al. Service de néphrologie ; service des maladies infectieuses. Els Manastir, Tunisie 1998.

[85]. Faculté de Pharmacie ; Limoges cedex , France.

[86]. Nolin TD. Vancomycin and the risk of AKI : now clearer than Mississippi Mud. Clin J Am Soc Nephrol 2016 ;0711(12) :2101-3

[87]. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity : myths and facts. Neth J Med 2011 ;69(9) :379-83.

[88]. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billerter M et al. Vancomycin therapeutic guidelines : a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin Infect Dis 2009 ;49(3) :325-7.



CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI-OUZOU

**Laboratoire de Toxicologie**

DOSAGES RIQUÉ DES ANTIBIOTIQUES

(Thérapie ≥ 5 jours)☐ Gentamicine☐ Vancomycine☐ Amikacine

(Fiched'enseignement clinique à remplir obligatoirement par le médecin prescripteur et doit être jointe à chaque prélèvement)

Identification:

<i>Identification du Patient:</i>	
Nom:	Prénom:
Date de naissance:	Sexe: ☐ Masculin ☐ Féminin
Poids:	Taille:
N° de téléphone:	Adresse:
Hospitalisé ☐ depuis le: / /	Non hospitalisé: ☐
<i>Identification de l'établissement demandeur</i>	
Hôpital:	Service:
Médecin traitant:	Spécialiste en:

Indication:

Pathologie:
Agent(s) pathogène(s):
Site de l'infection :
Motif de la demande: ☐ Suivi thérapeutique pharmacologique Interaction médicamenteuse ☐ ☐ Suspicion d'inefficacité ☐ Suspicion de surdosage
Pathologies associées :

Antibiotique à doser:

Nom commercial:	Dosage:
Voie d'administration: ☐ Perfusion discontinues ☐ Perfusion continues (seringue électrique)	
Posologie:	Nombre d'injections par jour:
Date et heure de la dernière injection:	Date de début du traitement:
Date de modification de posologie:	Durée de traitement:

Bilan biologique:

CMI (mg/L):	Urée:
Créatinine:	Clairance rénale:
CRP:	Audiogramme:
Dialyse : NON ☐ OUI ☐	Date de dernière dialyse:

Médicament(s) associé(s)

Nom commercial/nom de spécialité	Posologie et voie d'administration	Rythme d'administration

Prélèvement:

Date de prélèvement: / /	Heure de prélèvement	Prélèvement à la H du début de perfusion
------------------------------------	-----------------------------	---

Important (conditions de prélèvement):

- ✓ Le premier prélèvement doit être fait 48 heures après le début du traitement et refait chaque 2 jours en fonction de la clinique;
- ✓ Heures de prélèvement:
 - Pour une perfusion lente:

- **C0:30min avant le début de la perfusion** (pour l'agent amikacine et la vancomycine et l'amikacine);
- **Cmax:30min après la fin de la perfusion** pour l'agent amikacine et l'amikacine

(bras opposé à la perfusion).

- Pour une perfusion continue (seringue électrique): le prélèvement peut se faire à n'importe quel moment de la perfusion.

- ✓ Le prélèvement doit s'effectuer sur tube hépariné, EDTA ou sec non hépariné (le tube hépariné est à éviter pour l'amikacine);
- ✓ Le volume à prélever: tube de 5ml;
- ✓ Il doit être acheminé au laboratoire dans un délai qui ne dépasse pas 3 heures à température ambiante (qui ne dépasse pas 25°C).

Centrifuger et séparer le plasma ou le sérum si le dosage doit être différé:

- Conservation entre 2 et 8°C si l'analyse est réalisée dans les 24 heures,
- A -20°C si le délai > 24 heures.

Date://

Signature

du médecin traitant

.....

Espace réservé au laboratoire:

Résultats

.....

.....

.....

.....

Centre hospitalo-universitaire de TIZI-OUZOU-
Service de Toxicologie Tél/Fax: (+213) 026 197 508, poste 115/118,

Email: toxicologiechuto@gmail.com

AnnexeII:COBAS INTEGRA400plus



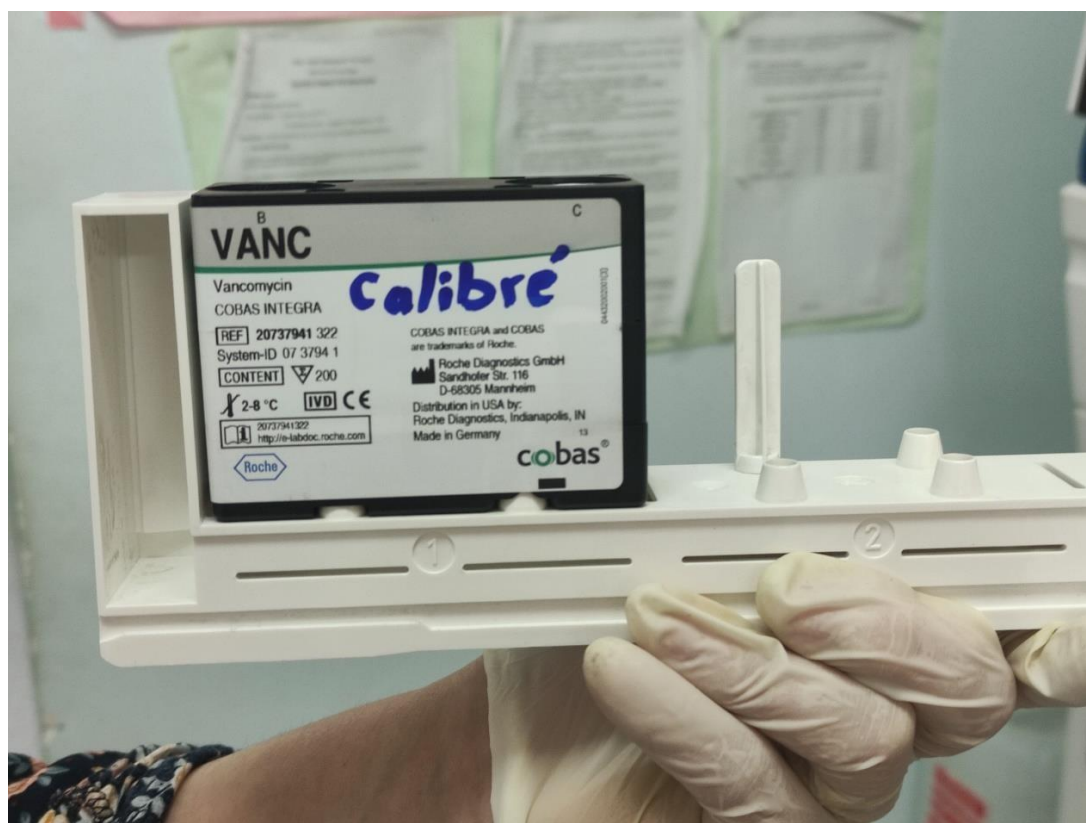
AnnexeIII:Centrifugeuse



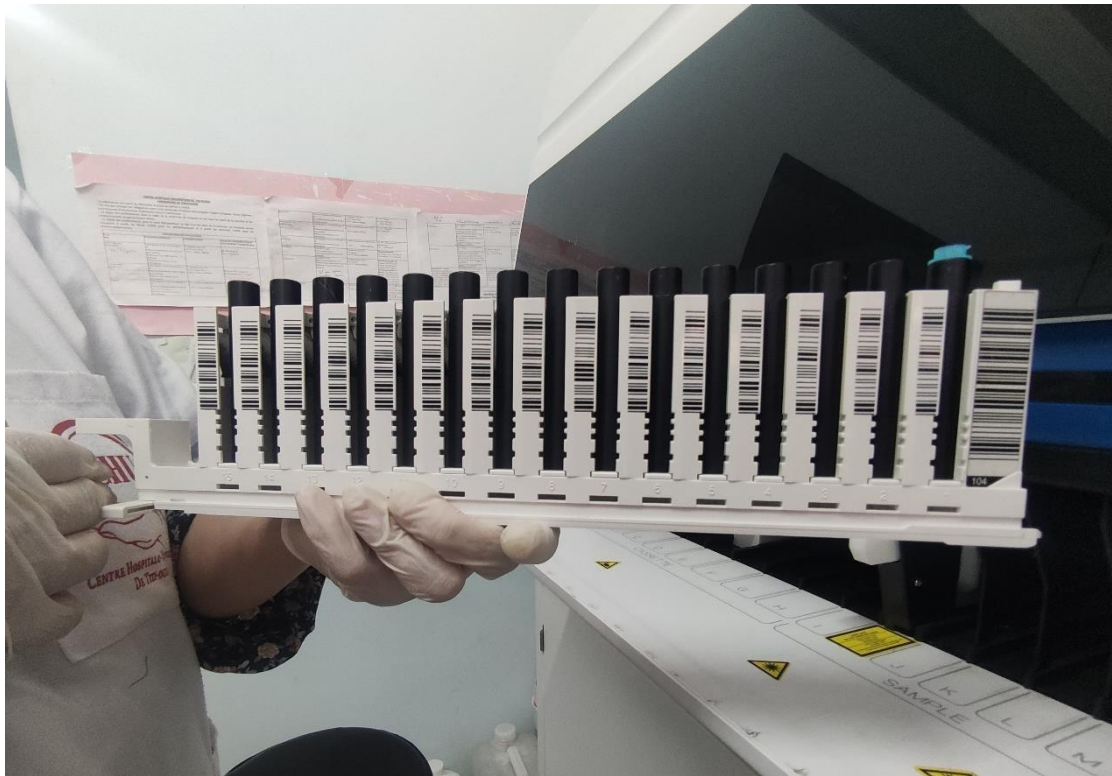
AnnexeIV: CassetteréactifCOBASINTEGRA400plusGentamicine



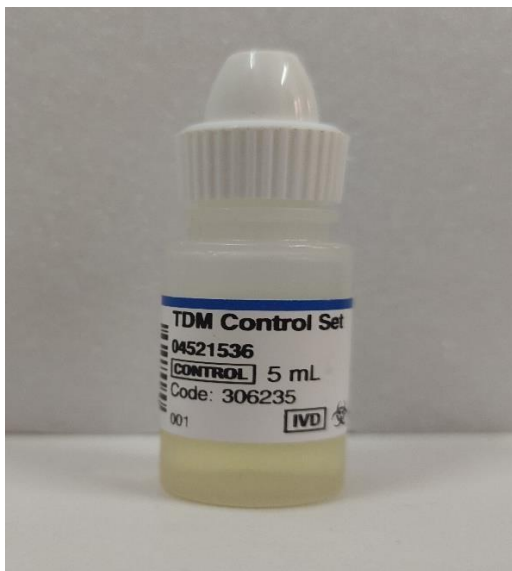
AnnexeV: CassetteréactifCOBASINTEGRA400plusVancomycine



AnnexeVI: CalibrateursPreciset TDM1



AnnexeVII: ControlTDM1



AnnexeVIII: ControlTDM2



Annexe IX: Control TDM3



Annexe X : Observation numéro 04

- Initiale du patient : Z.S
- Numéro d'enregistrement : 03
- Age : 66 ans.
- Sexe : Féminin
- Entrée le : 23/02/2022
- Sortie le : 24/03/2022

La patiente Z.S âgée de 66 ans a été hospitalisée pour cause d'une EI probable survalve aortique, à porte d'entrée probablement digestive à germe indéterminé.

Elle a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine et la Gentamicine.

Etat à l'entrée

- 1 Critère majeur : végétation.
- 1 Critère mineur : fièvre.

1^{er} dosage toxicologique : 27/02/2022

Le 24/02/2022 : le patient a bénéficié d'une association d'antibiotiques par voie intraveineuse lente : Vancomycine à une posologie de 1300mg/24h et Gentamicine à

une posologie de 160mg/12h.

Le patient a bénéficié d'un dosage de concentration résiduelle de la Vancomycine et la gentamicine et de la Cmax de la Gentamicine ainsi qu'un suivi d'un bilan biologique afin d'évaluer la fonction rénale.

Les résultats du dosage

- Concentration résiduelle C0 de la Gentamycine : 0.63mg/l
- Concentration au pic sérique C1 de la Gentamycine : 8.04mg/l
- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : **8.31mg/l**

La concentration résiduelle de la Vancomycine est inférieure à la norme.

Tableau 39 : le bilan biologique du patient n°4 à l'admission et au premier dosage toxicologique.

	A l'admission	Au 1 ^{er} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	125	21
CREA [6.0 – 13.0] mg/l	7.5	10
UREE [0. – 0.5] mg/l	0.33	0.43
DFG 120 ml/min	82	59
NA⁺ [135 – 145] mmol/l	131	136
K⁺ [3.5 – 5.0] mmol/l	3.5	3.64
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1.86	/
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Selon les résultats biologiques du patient

- Une diminution marquée du taux de la CRP, cependant elle reste supérieure à la norme.
- Diminution du DFG.

2^{ème} dosage toxicologique : 06/03/2022

La posologie de la Vancomycine et la Gentamicine sont toujours maintenues comme précédent.

Des dosages toxicologiques et biologiques ont été effectués.

Les résultats des dosages

- Concentration résiduelle C0 de la Gentamycine : 0.77 mg/l
- Concentration au pic sérique C1 de la Gentamycine : 4.88 mg/l
- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 11.99 mg/l

Tableau 40 : le bilan biologique du patient n°4 au deuxième dosage.

	Au 1 ^{er} dosage toxicologique	Au 2 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	21	2
CREA [6.0 – 13.0] mg/l	10	12
UREE [0. – 0.5] mg/l	0.43	0.49
DFG 120 ml/min	59	47.83
NA⁺ [135 – 145] mmol/l	136	135
K⁺ [3.5 – 5.0] mmol/l	3.64	4.23
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	/	/
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

D'après les résultats biologiques, on remarque :

- Une stabilisation de tous les paramètres (CRP, CREA, UREE, Natrémie et kaliémie).
- Une dégradation progressive du débit de filtration glomérulaire.

3^{ème} dosage toxicologique : 13/03/2022

Le 08/03/2022 : arrêt de l'administration de la gentamicine.

Le 10/03/2022 : modification de la posologie de la Vancomycine à 660mg/24h par voie IVL.

Le résultat du dosage

- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : **20.34 mg/l**

La valeur de la concentration résiduelle dépasse la norme.

Tableau 41 : le bilan biologique du patient n°4 au 3^{ème} dosage toxicologique

	Au 2 ^{ème} dosage toxicologique	Au 3 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	2	7
CREA [6.0 – 13.0] mg/l	12	18
UREE [0.1 – 0.5] mg/l	0.49	0.63
DFG 120 ml/min	47.83	29.95
NA⁺ [135 – 145] mmol/l	135	134
K⁺ [3.5 – 5.0] mmol/l	4.23	3.47
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	/	2.61
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

On remarque une perturbation du bilan biologique marquée par

- Une élévation des taux de la CRP, CREA.
- Diminution continue du taux du DFG.

4^{ème} dosage toxicologique : 16/03/2022

13/03/2022 : Suite aux résultats des dosages précédents, la posologie de la vancomycine a été ajusté à 300mg/12h par voie IVL.

Un dosage de la Vancomycine est réalisé dans le cadre du contrôle toxicologique

Le résultat du dosage

- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 13.35mg/l.

La concentration résiduelle de la Vancomycine est dans la norme.

Tableau 41 : le bilan biologique du patient n°4 au quatrième dosage.

	Au 3 ^{ème} dosage toxicologique	Au 4 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	7	3.33
CREA [6.0 – 13.0] mg/l	18	19
UREE [0.1 – 0.5] mg/l	0.63	0.62
DFG 120 ml/min	29.95	28.14
NA⁺ [135 – 145] mmol/l	134	137
K⁺ [3.5 – 5.0] mmol/l	3.47	3.39

Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2.61	2.98
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

- Le taux de la CREA dépasse la normalité.
- Diminution critique du taux du DFG.

5^{ème} dosage toxicologique : 20/03/2022

Un bilan biologique et un dosage du vancomycine a été effectuer dans le cadre du contrôle.

Le résultat du dosage

- Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 11.91mg/l.

Tableau 42 :le bilan biologique du patient n°4au cinquième dosage.

	Au 4^{ème} dosage toxicologique	Au 5^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	3.33	2
CREA [6.0 – 13.0] mg/l	19	16
UREE [0.1 – 0.5] mg/l	0.62	0.32
DFG 120 ml/min	28.14	34
NA+ [135 – 145] mmol/l	137	135
K+ [3.5 – 5.0] mmol/l	3.39	3.03
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2.98	2.9
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

- Le taux du DFG est en amélioration comparant au dosage précédent mais reste bas.
- Les taux de la CRP et l'urée sont dans les normes.
- Le taux de la créatine s'approche de la valeur normale.

Remarque : Au cours de son hospitalisation, la patiente était sous insulinothérapie.

24/03/2022 : sortie de la patiente.

L'état général de la patiente est conservé.

Annexe XI : Observation numéro 05

Initiale du patient : **B.M**

Numéro d'enregistrement : 04

Age : 76 ans.

Sexe : Masculin

Entrée le : 15/02/2022

Le patient B.M âgé de 76 ans a été hospitalisé en raison d'une EI certaine sur Dispositif électronique intracardiaque dont le germe responsable est un staphylocoque à coagulas négative.
Il a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique de la Vancomycine.

Etat à l'entrée

Critère majeur : cultures des sondes et de pus positive à staphylocoque à coagulas négative.

Critères mineurs : implantation du Pacemaker depuis 2019.

1^{er} dosage toxicologique : 09/03/2022

Au cours des premiers jours d'hospitalisation, le patient a été mis sous une antibiothérapie à base d'Augmentin 1g/ 08h par voie intraveineuse directe.

Le 28/02/2022 : le patient a bénéficié d'une association d'antibiotiques par voie intraveineuse lente : Vancomycine à une posologie de 650mg/12h et Ciprolon à une posologie 400mg/12h.

A partir du 01/03/2022 : administration de la Rifampicine 300mg à une fréquence de 03cp/jour.

Le 09/03/2022 : le patient a bénéficié d'un dosage de concentration résiduelle suivi d'un bilan biologique afin d'évaluer la fonction rénale.

NB : le traitement antibiotique avec l'association Vancomycine + Rifampycine au lieu de l'association Vancomycine + Gentamicine du fait de l'absence du test de la Gentamicine de l'antibiogramme.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 12.91µg/ml.

Tableau 43 : le bilan biologique du patient n°5 à l'admission et au premier dosage.

	A l'admission	Au 1 ^{er} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	3	16
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	9.5	10
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.31	0.38
DFG 120 ml/min	/	67
NA+[135 – 145] mmol/l	137	135
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4.5	4.38
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2.3	2.22
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le patient présente une forte augmentation de la CRP.

Diminution du DFG suite à l'altération de la fonction rénale.

Les taux de la créatinine, l'urée ainsi que les valeurs d'ionogramme sont comprises dans les normes souhaitées.

2^{ème} dosage toxicologique : 10/03/2022

Un dosage toxicologique a été refait et le résultat est le suivant :

La concentration résiduelle C0 du patient : 12.31µg/ml.

3^{ème} dosage toxicologique : 20/03/2022

Le 15/03/2022 : la posologie de la Vancomycine a été ajustée à 460mg/12h par voie IVL.

Le 16/03/2022 : modification de la posologie de la Vancomycine à 540mg/12h.

Un dosage de la Vancomycine a été effectué dans le cadre du contrôle, ainsi qu'un bilan biologique.

Le résultat du dosage :

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 18.55 µg/ml.

La valeur de la concentration résiduelle dépasse la norme.

Tableau 44 : le bilan biologique du patient n°5 au 3^{ème} dosage toxicologique.

	1 ^{er} dosage toxicologique	3 ^{ème} Dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	16	13
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	10	/
UREE[0.1 – 0.5] mg/l	0.38	/
DFG 120 ml/min	76	/
NA+[135 – 145] mmol/l	135	/
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4.38	/
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2.22	2.13
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

4^{ème} dosage toxicologique : 23/03/2022

Le patient recevait toujours la même dose de la Vancomycine (540mg/12h en IVL)

Un dosage de la Vancomycine est réalisé dans le cadre du contrôle.

Les résultats du dosage :

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : **17.23 µg/ml.**

La concentration résiduelle de la Vancomycine dépasse la valeur limite.

Tableau 45:le bilan biologique du patient n°5 au 4^{ème} dosage toxicologique.

	3 ^{ème} dosage toxicologique	4 ^{ème} Dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	13	27.9
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	/	12.2
UREE[0.1 – 0.5] mg/l	/	0.44
DFG 120 ml/min	/	/
NA+[135 – 145] mmol/l	/	133
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	/	4.2
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2.13	2.07
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le patient présente une augmentation de la CRP.

5^{ème} dosage toxicologique : 31/03/2022

La posologie de la Vancomycine administrée au patient n'a pas été modifiée (540mg/12h).

Un bilan biologique et un dosage du vancomycine a été effectué dans le cadre du contrôle.

Le résultat du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : **13.99µg/ml.**

Tableau 46:le bilan biologique du patient n°5 au 5^{ème} dosage toxicologique.

	4 ^{ème} dosage toxicologique	5 ^{ème} Dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	27.9	40.19
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	12.2	10.75
UREE[0.1 – 0.5] mg/l	0.44	0.33
DFG 120 ml/min	/	71
NA+[135 – 145] mmol/l	133	126
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4.2	4.3
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2.07	2.17
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le patient présente une augmentation de la CRP et une diminution marquée du DFG.

04/04/2022 : sortie du patient après 33 jours de traitement par Vancomycine.

L'état général du patient est conservé.

Annexe XII : Observation numéro 06

- Initiale du patient : **M.S**
- Numéro d'enregistrement :
- Age : 94ans
- Sexe : féminin
- Entrée le : 07/12/2021
- Sortie le : 01/01/2022 (DCD)

La patiente MS âgée de 94ans hospitalisée pour cause d'endocardite pondérale sur dispositif électronique intracardiaque par porte d'entrée cutanée provoqué par le germe du *Staphylococcus Aureus*.

Elle a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique de la Gentamicine/Vancomycine.

Etat à l'entrée

Critère majeur : végétation.

Critère mineur : prédisposition

Sérologie SARS covid igM - igG +

1^{er} dosage toxicologique : 13/12/2021

La patiente a reçu une dose de 500mg/24h de la Vancomycine associé à 120mg/24h de la Gentamicine depuis son admission par la voie IVL.

La patiente a bénéficié d'un dosage de concentration résiduelle de la Vancomycine/Gentamicine ainsi que Cmax de la Gentamycine le 24/11/2021 suivi d'un bilan biologique pour évaluer la fonction rénale.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Gentamycine : 1.64mg/l

Concentration au pic sérique C1 de la Gentamycine : 26.15mg/l

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 7.89mg/l

On peut noter que la concentration au pic de la gentamycine est relativement élevée

Tableau47: le bilan biologique du patient n°6 à l'admission et au premier dosage toxicologique.

	A l'admission	Au 1 ^{er} dosage
--	---------------	---------------------------

		toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	/	42
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	12	11
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.27	0.93
DFG 120 ml/min	44.52	49.22
NA+[135 – 145] mmol/l	141	136
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.58	3.9
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2.6	2.28
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	38	31

La patiente présente une élévation marquée de la CRP.

Une diminution du DFG.

2^{ème} dosage toxicologique : 14/12/2021.

Le patient est sous la même thérapie ; il a reçu la même posologie avec le même rythme d'administration 500mg/24h de la Vancomycine associée 120mg/24h de la Gentamicine par voie IV.

Un dosage de la Gentamicine ainsi que de la vancomycine ont été effectués dans le cadre du contrôle, ainsi qu'un bilan biologique.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Gentamicine : 1.46 mg/l

Concentration au pic sérique C1 de la Gentamicine : 10.4 mg/l

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 8.30 mg/l

NB : Le bilan biologique n'a pas été réalisé.

3^{ème} dosage toxicologique : 19/12/2021

La diminution de la posologie du Gentamicine à 80mg/12h.

Maintien de la posologie du Vancomycine.

Un dosage de la Gentamicine/Vancomycine est réalisé dans le cadre du contrôle.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Gentamycine : 1.33

Concentration au pic sérique C1 de la Gentamycine : tube hémolysé

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine :9.59

Un arrêt de la Gentamicine a été programmé pour le 23/12/2021.

Tableau 48 : le bilan biologique du patient n°6 au troisième dosage.

	1 ^{er} Dosage toxicologique	3 ^{ème} Dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	42	19
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	11	14
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.93	-
DFG 120 ml/min	49.22	37.25
NA+[135 – 145] mmol/l	136	139
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.9	3.25
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2.28	2.52
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	31	-

Une légère diminution de la CRP et une augmentation du DFG est notable.

30/12/2021 :

Le 30/12/2021 j23 sous vancomycine : après des convulsions la patiente est

inconsciente et présente une mydriase aréactive bilatérale, Elle est donc mise sous Rivotril et Gardéнал

La patiente décède plus tard ce même jour.

Annexe XIII :Observation numéro 07

- Initiale du patient : **A.G**
- Numéro d'enregistrement : 06
- Age : 66 ans
- Sexe : Féminin
- Entrée le : 21/12/2021
- Sortie le : 18/02/2022

Elle s'agit de la patiente A.G âgée 66ans, hospitalisé pour Endocardite infectieuse sur un DEIC à la porte d'entrée indéterminée et le germe responsable *Staphylococcus à coagulasnégative*.

Elle a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique de la Gentamicine/Vancomycine.

Etat à l'entrée

Critère majeur : végétation a l'échocardiographie transthoracique.

Critère mineur : Prédisposition.

1^{er} dosage toxicologique : 29/12/2021

A l'entrée la patiente a mis sous Gentamicine + Augmentin.

25/12/2021 : Au j5 d'H la patiente est sous une bithérapie d'antibiotiques Gentamicine + Vancomycine.

Elle a reçu une dose de 900mg/12h de Vancomycine associé à 160mg/12h du Gentamicine par voie IVL.

La patiente a bénéficié d'un dosage de Cmin de la Vancomycine/Gentamicine ainsi que Cmax de la Gentamicine le 29/12/2021 suivi d'un bilan biologique pour évaluer la fonction rénale.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Gentamicine : <0.3µg/ml.

Concentration au pic sérique C1 de la Gentamicine : >10 µg/ml.

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 11.91µg/ml.

La C0 de la Gentamicine<0.3µg/ml. : Pas de danger ; mais la C1 de la Gentamicine supérieure aux normes.

Tableau 49: le bilan biologique du patient n°7 à l'admission et au premier dosage toxicologique.

	A l'admission	Au 1 ^{er} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	1	1
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	5.9	6
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.34	0.37
DFG 120 ml/min	/	/
NA+[135 – 145] mmol/l	140	138
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.7	4.19
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	0.92	/
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le bilan biologique montre la normalisation des paramètres.

2^{ème} dosage toxicologique : 03/01/2022.

La patiente est sous la même thérapie ; elle a reçu la même posologie avec le même

rythme d'administration soit 900mg/12h de Vancomycine associé à 160mg/12h du Gentamicine par voie IVL.

Un dosage de la Gentamicine a été effectué dans le cadre du contrôle, ainsi qu'un bilan biologique.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Gentamicine : <0.3µg/ml.

Concentration au pic sérique C1 de la Gentamicine : 13.02 µg/ml.

La C0 de la Gentamycine <0.3 : Pas de danger ; mais la C1 de la Gentamycine supérieure aux normes, implique un arrêt du traitement.

Un arrêt de la Gentamicine a été programmé pour le 9/01/2022.

Tableau 50: le bilan biologique du patient n°7 au deuxième dosage toxicologique.

	1 ^{er} Dosage toxicologique	2 ^{ème} Dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	1	0.81
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	6	7
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.37	0.35
DFG 120 ml/min	/	/
NA+[135 – 145] mmol/l	138	142
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4.19	3.96
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	/	/
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le bilan biologique indique la stabilisation des paramètres.

3^{ème} dosage toxicologique : 25/01/2022

10/01/2022 : J20 d'hospitalisation : explantation du matériel du PMK (culture de la sonde ventriculaire (+) au staphylococcus CN).

23/01/2022 : Eruption cutanée depuis 3jrs.

24/01/2022 : ajustement de la posologie du vancomycine à 270mg/12h.

24/01/2022 :J34 de la vancomycine ; J14 post explantation : la patiente a présenté des signes allergiques marquées par l'apparition d'une éruption cutanée maculo-papuleuse.

Un dosage de Vancomycine a été effectué, ainsi qu'un bilan biologique qui permet de mettre en évidence la tendance des déséquilibres en cours afin de proposer des solutions adaptées.

Les résultats du dosage :

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 41.03 µg/ml.

Tableau 51:le bilan biologique du patient n°7 au troisième dosage toxicologique.

	2 ^{ème} Dosage toxicologique	3 ^{ème} Dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	0.81	42
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	7	20
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.35	0.33
DFG 120 ml/min	/	26
NA+[135 – 145] mmol/l	142	134
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.96	3.65
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	/	/
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le bilan biologique montre une perturbation de la plupart des paramètres :

Le taux de la CRP anormalement élevé.

Une élévation de la CREA et la diminution du DFG.

Arrêt de la vancomycine à cause d'une hypersensibilité manifesté par une éruption cutanée. Introduction d'Augmentin 1g/12h en IVL.

Introduction Telfast 180 mg 01cp/j le 25/01/2022 comme un anti histaminique H1.

26/01/2022 : Arrêt d'Augmentin à cause de la résistance au *B*-lactamine.

Après l'avis de MI : mettre ciprolon 200g/12h adapté à la fonction rénale.

Tableau 52 : Autres bilans biologiques pour examiner la fonction rénale.

	27/01/22	31/01/22	01/02/22	02/02/22	06/02/22	10/02/22
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	30	49	35	/		2.85
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	17	13	12	/	/	9
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.37	0.5	0.41	/	/	0.29
DFG 120 ml/min	31	43	48	/	/	/
NA+[135 – 145] mmol/l	127	121	129	125	/	139
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.67	3.37	3.02	3.29	-	3.6

On observe une amélioration de tous les paramètres biologiques.

Annexe XIX : Observation numéro : 08

- Initiale du patient : **A.A**
- Numéro d'enregistrement : 08
- Age : 61ans.
- Sexe : Masculin
- Entrée le : 23/11/2021
- Sortie le : 15/01/2022

Le patient dénommé A. A âgé de 61ans, hospitalisé pour cause d'endocardite sur dispositif implantable intracardiaque marquée par des signes inflammatoires de la loge du pacemaker, provoqué par un germe indéterminé

Il a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique de la Gentamicine/Vancomycine.

Etat à l'entrée

Végétations sur sondes

Infection de la loge du pacemaker avec émission de pus

1^{er} dosage toxicologique : 09/12/2021

Le patient reçoit Augmentin en début de traitement (02/12/2021) puis un changement d'antibiotique est effectué introduisant la vancomycine a 1400mg/12h en IVL et de la gentamycine a 160mg/24h en IVL qui est maintenu jusqu'au 03/12/2021, une réhydratation a été réalisé 2l/24h.

Il a bénéficié d'un dosage de Cmin de la Vancomycine seulement le 09/12/2021 suivi d'un bilan biologique pour évaluer la fonction rénale.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 16,76 µg /m

Tableau 53 : le bilan biologique du patient n°8 à l'admission et au premier dosage toxicologique.

	A l'admission	Au 1 ^{er} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	1mg/l	-
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	9mg/l	8 mg/l
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.31g/l	0.5g/l
DFG 120 ml/min	/	/

NA+[135 – 145] mmol/l	139mmol/l	138mmol/l
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4mmol/l	5.06mmol/l
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	0.82g/l	1.25g/l
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Paramètres biologique normaux.

2^{ème} dosage toxicologique : 19/12/2021.

Le patient est sous le même antibiotique la vancomycine ; mais avec une posologie diminuée a 1000mg/l et un arrêt de la gentamycine.

Le prélèvement de la Vancomycine était non conforme.

Tableau 54 : le bilan biologique du patient n°8 au 2^{ème} dosage toxicologique.

	1 ^{er} Dosage toxicologique	2 ^{ème} Dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	1mg/l	110mg/l
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	8 mg/l	8 mg/l
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.5 g/l	/
DFG 120 ml/min	/	/
NA+[135 – 145] mmol/l	139mmol/l	135mmol/l

K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4mmol/l	3.43mmol/l
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1.25g/l	1.77g/l
Albumine[35.0 – 52.0] g/	/	/

Une augmentation accrue de la CRP.

Taux de créatinine dans les normes.

3^{ème} dosage toxicologique : 22/12/2021

Après près d'un mois d'hospitalisation une nouvelle association d'antibiotique est mise au point avec une diminution de la dose de vancomycine administré e a 500mg et de la cefloxacin 2g/24h dont l'arrêt est programmé pour le 03/01/2022

Les résultats du dosage

Concentration sous seringue électrique de la Vancomycine : 8.66mg/ml

Tableau 55 : le bilan biologique du patient n°8 au 3^{ème} dosage toxicologique

	2 ^{ème} Dosage toxicologique	3 ^{ème} Dosage toxicologique
CRP	110mg/l	121mg/l
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	8 mg/l	8mg/l
UREE[0. – 0.5] mg/l	/	0.29g/l
DFG 120 ml/min	/	/
NA+[135 – 145] mmol/l	135mmol/l	135mmol/l

K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.43mmol/l	3.38mmol/l
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1.77g/l	1.89g/l
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le bilan réalisé démontre une légère augmentation de la CRP précédemment élevée.

Un taux de créatinine situé dans les normes.

4^{ème} dosage toxicologique : 02/01/2022

A partir du 23/12/2021 la dose de vancomycine administrée est passée a 1000g/12h en IVL avec un arrêt de la Cefloxione le 03/12/2021.

Un bilan biologique et un dosage du vancomycine a été effectuer dans le cadre du contrôle.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine :12.76µg /ml

Tableau 56 : le bilan biologique du patient n°8 au 4^{ème} dosage toxicologique

	2 ^{ème} Dosage toxicologique	4 ^{ème} Dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	121mg/l	11mg/l
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	8mg/l	9mg/l
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.29g/l	0.37g/l
DFG 120 ml/min	/	/
NA+[135 – 145] mmol/l	135mmol/l	144mmol/l

K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.38mmol/l	4.36mmol/l
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1.89g/l	0.95g/l
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

On constate une diminution du taux de CRP une créatinine inchangée.

Annexe XX : Observation numéro 09

- Initiale du patient : **I.A**
- Numéro d'enregistrement : 09
- Age : 68ans.
- Sexe : Masculin
- Entrée le : 20/11/2021
- Sortie le : 29/12/2021

Il s'agit du patient I.A âgé de 68ans, hospitalisé pour Endocardite infectieuse sur valve aortique native à la porte d'entrée indéterminée et le germe responsable *Serratiamarcescens*.

Il a bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique de la Gentamicine/Vancomycine.

Etat à l'entrée

1 Critère majeur : végétation.

2 Critères mineurs : fièvre, phénomène immunologique.

1^{er} dosage toxicologique : 24/11/2021

Le patient a reçu une dose de 1200mg/12h de la Vancomycine associé d'une 160mg/12h de la Gentamicine depuis le 21/11/2021 par la voie IVL.

Le patient a bénéficié d'un dosage de Cmin de la Vancomycine/Gentamicine ainsi que

Cmax de la Gentamycine le 24/11/2021 suivi d'un bilan biologique pour évaluer la fonction rénale.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Gentamycine : 0.19µg/ml.

Concentration au pic sérique C1 de la Gentamycine : 4.66µg/ml.

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine : 15.20µg/ml.

Tableau 57 : le bilan biologique du patient n°9 à l'admission et au premier dosage toxicologique.

	A l'admission	Au 1 ^{er} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	168	39.5
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	9	12
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.44	0.27
DFG 120 ml/min	89	64
NA+[135 – 145] mmol/l	130	131
K+[3.5 – 5.0] mmol/l	3.4	3.92
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2.33	2.31
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le patient présente une diminution marquée de la CRP et le DFG.

2^{ème} dosage toxicologique : 29/11/2021.

Le patient est sous la même thérapie ; il a reçu la même posologie avec le même rythme d'administration soit 1200mg/12h de la Vancomycine associée d'une

160mg/12h de la Gentamicine par voie IV.

Un dosage de la Gentamicine a été effectué dans le cadre du contrôle, ainsi qu'un bilan biologique.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Gentamicine : 1.34µg/ml.

Concentration au pic sérique C1 de la Gentamicine : 1.32 µg/ml.

NB :

-le taux du C1 est inférieure à la norme ce qui implique la vérification de la conformité des prélèvements ou que le médicament a bien été administré entre les deux prélèvements.

Tableau 58: le bilan biologique du patient n°9 au 2^{ème} dosage toxicologique

	1 ^{er} dosage toxicologique	2eme dosage toxicologique
CRP mg/l	39.5	8.80
CREA mg/l	12	11
UREE g/l	0.27	0.39
DFG ml/min	64	/
NA ⁺ mmol/l	131	135
K ⁺ mmol/l	3.92	4.08

Gycémie	2.31	/
Albumine	/	/

Le bilan biologique montre une diminution marquée de la CRP.

3^{ème} dosage toxicologique : 08/12/2021

La diminution de la posologie du Gentamicine à 80mg/12h.

Maintien de la posologie du Vancomycine.

Un dosage de la Gentamicine/Vancomycine est réalisé dans le cadre du contrôle.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Gentamycine : 0.87µg/ml.

Concentration au pic sérique C1 de la Gentamycine : 2.68 µg/ml.

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine :20.32 µg/ml.

Un arrêt de la Gentamicine a été programmé pour le 09/12/2021.

Tableau 59:le bilan biologique du patient n°9 au 3^{ème} dosage toxicologique

	2eme dosage toxicologique	3eme dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	8.80	<6
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	11	12
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.39	0.46
DFG 120 ml/min	/	/
NA+[135 – 145] mmol/l	135	138

K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4.08	4.57
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	/	1.12
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

La normalisation des paramètres biologique.

4^{ème} dosage toxicologique : 19/12/2021

Le patient a reçu la même posologie du vancomycine 1200mg/12h par vois IV.

Un bilan biologique et un dosage du vancomycine a été effectuer dans le cadre du contrôle.

Les résultats du dosage

Concentration résiduelle C0 de la Vancomycine :27.3µg/ml.

Tableau 60:le bilan biologique du patient n°9 au 4^{ème} dosage toxicologique

	3 ^{ème} dosage toxicologique	4 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	<6	9
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	12	18
UREE[0. – 0.5] mg/l	0.46	/
DFG 120 ml/min	/	/
NA+[135 – 145] mmol/l	138	129

K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4.57	4.38
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	1.12	2.14
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le patient présente une augmentation de la CRP et la CREA ; ainsi qu'une élévation marquée du C0 du Vancomycine.

5^{ème} dosage toxicologie : 22/12/2021

La diminution de la posologie du vancomycine à 775mg/12h.

Dans le cadre du contrôle systématique le patient a bénéficié d'un dosage du vancomycine et un bilan biologique.

Les résultats du dosage

La vancomycinémie était : 22.14µg/ml.

Le tableau 61 :le bilan biologique du patient n°9 au 5^{ème} dosage toxicologique

	4 ^{ème} dosage toxicologique	5 ^{ème} dosage toxicologique
CRP [0.0 – 5.0] mg/l	9	9
CREA[6.0 – 13.0] mg/l	18	16
UREE[0. – 0.5] mg/l	/	0.62
DFG 120 ml/min	/	45.97
NA+[135 – 145] mmol/l	129	132

K+[3.5 – 5.0] mmol/l	4.38	4.76
Glycémie[0.7– 1.1] g/l	2.14	1.91
Albumine[35.0 – 52.0] g/l	/	/

Le bilan biologique montre une légère diminution de la CREA

La CRP n'a pas évolué.

Le 29/12/2021 : j33 d'hospitalisation ; j33 de traitement

Etat général conservé.

Résumé :

L'endocardite infectieuse est une inflammation causée par une infection d'origine bactérienne (la plus fréquente dans notre étude) ou fongique de l'endocarde. Le protocole thérapeutique de cette pathologie est fondé sur une bi-antibiothérapie à base d'un glycopeptide et d'un aminoside respectivement la vancomycine et la gentamicine.

Le suivi thérapeutique de la vancomycine et/ou de la gentamicine est un outil essentiel dans la prise en charge des patients. L'objectif de cette étude est de mettre en avant l'intérêt du STP de ces deux antibiotiques dans l'adaptation posologique au cours de différentes situations cliniques de toxicité chez neuf patients hospitalisés au sein du service de cardiologie au CHU Nedir Mohamed de TIZI-OUZOU par le billet d'une étude descriptive réalisée durant une période de 5 mois.

Ce suivi a permis d'étudier les variations des concentrations résiduelles des deux antibiotiques ainsi que les concentrations sériques de la gentamycine en fonction de la dose et des patients notamment la variabilité interindividuelle et intra-individuelles.

L'étude est basée sur le dosage de la vancomycine et de la gentamycine par une technique immuno-enzymatique par polarisation de fluorescence FPIA, secondairement sur l'évaluation des paramètres biologiques.

Les résultats des dosages toxicologiques démontrent des perturbations claires et marquées des concentrations minimales des deux antibiotiques et maximale de la gentamycine

Le suivi biologique a mis en évidence qu'à l'exception d'un cas atypique, tous les patients ont présentés une défaillance de la fonction rénale d'une grande variabilité interindividuelle et intra-individuelle qui était probablement due à l'effet néphrologique intense de la bi thérapie prescrite

Mots clés : Vancomycine, Gentamicine, endocardite infectieuse, suivi thérapeutique, néphrotoxicité

Summary:

Infectious endocarditis is an inflammation caused by a bacterial (the most common in our study) or fungal infection of the endocardium. The therapeutic protocol for this pathology is based on dual antibiotic therapy based on a glycopeptide and an aminoglycoside, vancomycin and gentamicin, respectively. Therapeutic monitoring of vancomycin and/or gentamicin is an

essential tool in the management of patients. the objective of this study is to highlight the interest of the STP of these two antibiotics in the dosage adjustment during different clinical situations of toxicity in nine patients hospitalized in the cardiology department at the Nedir Mohamed University Hospital of TIZI- OUZOU by the note of a descriptive study carried out during a period of 5 months.

This monitoring made it possible to study the variations in the residual concentrations of the two antibiotics as well as the serum concentrations of gentamicin according to the dose and the patients, in particular the inter-individual and intra-individual variability.

The study is based on the dosage of vancomycin and gentamicin by an immuno-enzymatic technique by FPIA fluorescence polarization, secondarily on the evaluation of biological parameters.

The results of the toxicological assays demonstrate clear and marked disturbances of the minimum concentrations of the two antibiotics and maximum of gentamicin

The biological follow-up revealed that, with the exception of one atypical case, all the patients presented a failure of the renal function of a great interindividual and intra-individual variability which was probably due to the intense nephrological effect. bi-therapy prescribed

Keywords: Vancomycin, Gentamicin, infective endocarditis, therapeutic follow-up, nephrotoxicity