

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

**Université Abou-Bekr Belkaid -Tlemcen**  
**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie des Sciences**  
**de la Terre et de l'Univers**



**Département de Biologie**

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR  
L'OPTENTION DU DIPLOME DE MASTER EN BIOLOGIE**

**Option :  
«Toxicologie Industrielle et Environnementale »**

**THÈME :**

***SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DE  
DE LA GENTAMICINE***

**Présenté par :**

***Saoula khadidja***

***Beladgham Yamina***

***Soutenu le : 13-07- 2017***

***Le jury :***

**Dr N.HADDAM**

**Maître conférence**

**Présidente**

**Dr N.ABOUREJAL**

**Maître assistante en toxicologie**

**Encadreur**

**Dr D. MILOUD ABID**

**Assistante en toxicologie**

**Co-encadreur**

**Dr A.BENAOUDA**

**Assistante en toxicologie**

**Examinatrice**

***Année Universitaire : 2016 – 2017***

*Avant toute chose, nous tenons à remercier « ALLAH »  
le tous puissant, pour nous avoir donné  
la force et la patience.*

***DEDICACE***

*Ce manuscrit de mémoire est dédié :*

**À mes chers parents,**

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

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

*Merci de m'avoir soutenue, d'avoir cru en moi, de m'avoir transmis l'amour du travail et de m'avoir donné les moyens de parvenir jusqu'ici.*

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

**À mon marré AHMED MILOUDI,**

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

*Je n'oublierais jamais ton soutien moral dans mes pires moments d'hésitation.*

**À ma petite fille MILOUDI RITEDJ,**

*Merci pour être gentille avec moi pur terminé mon travail et je t'aime beaucoup ma fille.*

**À mes frères Toufik, Abdrazak et Abdelhalim**

**À mes sœurs Djamila et Fatima, je vous aime pour toujours.**

**À la famille de mon marré « MILOUDI »,**

**Ses parents Hamed, Rahmona,**

**Ses frères Bomedien, Mohamed**

**Ses sœurs Rahma, Karima et Fatiha merci pour votre amour, votre soutien inconditionnel durant mon cursus.**

**Je tiens a remercié Dr Belhocine Meryem.**

**J'aimerai bien de remercie Ayad Djamila ma très chère amie et te dis je t'aime beaucoup ma sœur.**

**Mes sincères remersiement à ma camarade et ma mon amie et ma sœur dans le même temps BELEDGHEM YAMINA.**

**Je dédie aussi mes amis et toute personne qui m'aide dans ma vie en générale.**

**SAOULA KHADIDJA**

## ***Je dédie ce mémoire à***

***Mon père BELADGHAM BOUNOUAR, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. je prie le bon dieu de veiller sur toi, en espérant que tu seras toujours fier de moi.***

***Ma mère CHAA AICHA, pour leur soutien, leur patience et leur engagement et encore un peu pour leur patience, merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi ; Que dieu vous protège.***

***A la deuxième maman BOUCHEKIF SAFIA ; Que dieu vous protège.***

***Mes chères et adorables soeurs : NAWEL, FATIHA, SOUAD, FATNA, KHADRA .***

***A mes chers frères : SID AHMED , BOUBKEUR, ABDELKADER, MOHAMMED, LAHCEN, HOUCINE ,BOURAS.***

***A mes oncles, tantes, cousins et cousines.***

***A toute ma famille BELADGHAM et CHAA pour tout l'amour qu'ils m'apportent.***

***A toutes mes amis SAOULA KHADIDJA, BENMEDJAHED LAMIA, BELMAHI DALILA, HOUCINE FARAH MERIEM .***

***A tous mes professeurs leur générosité et leur soutien m'oblige de leur témoigner mon profond respect et ma loyale considération.***

***A toute ma promotion de Master 2 Toxicologie Industrielle et Environnementale.***

***Enfin, que tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, directement ou indirectement, à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude. Et Merci à tous ceux que j'ai oublié, qu'ils m'en excusent....***

***Merci à tous***

**BELADGHAM YAMINA**

***REMERCIEMENT***

***A la directrice du mémoire  
Dr Nesrine ABOUREJAL  
Maitre assistante en toxicologie***

*Nous tenons à dresser nos remerciements les plus sincères. Pour avoir accepté de nous encadrer cette mémoire pour l'obtention du diplôme de master en toxicologie .Merci pour votre disponibilité et pour ces conseils avisés, pour ce travail.*

***A la Présidente de jury mémoire  
Docteur Nahida HADDAM,  
Maitre conférence en Toxicologie***

*Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir accepter la présidence de jury de mémoire.*

***Au Docteur D.MILOUD ABID,  
Maitre assistante en Toxicologie***

*Nous vous remercie pour avoir accepté d'être le co-directeur de mémoire, pour votre aide précieuse, votre soutien inconditionnel, votre gentillesse et pour vos nombreuses idées originales.*

***Au Docteur A.BENAOUDA  
Maitre assistante en Toxicologie***

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites d'avoir siéger au sein de notre jury de mémoire.  
Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration.*

*Nous profitant de l'occasion pour remercier tous ceux qui ont collaboré de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*

<b>Liste des abréviations</b> .....	i
<b>Liste des figures</b> .....	ii
<b>Liste des tableaux</b> .....	iii
<b>Table des matières</b> .....	iv
<b>Introduction</b> .....	v
<b>Revue bibliographique</b>	
<b>Chapitre 1 : Pharmacologie de la gentamicine</b> .....	<b>1</b>
1.1 Historique .....	1
1.2 Structure chimique .....	1
1.3 Spectre d'activité .....	2
1.4 Pharmacocinétique .....	2
1.4.1. Absorption.....	2
1.4.2. Distribution.....	3
1.4.3. Métabolisme .....	3
1.4.4. Excrétion.....	3
1.5. Pharmacodynamique .....	4
1.5.1. Transport à l'intérieur des bactéries.....	4
1.5.2. Action sur le ribosome.....	4
1.5.3. Effet postantibiotique .....	5
1.5.4. Résistance adaptative.....	5
1.6. Indication et posologie .....	6
1.6.1. Indication .....	6
1.6.3. Posologie et mode d'administration .....	7
1.7. Populations particulières .....	8
1.7.1. Grossesse et allaitement.....	8
1.7.2. Insuffisance rénale .....	9
1.7.3. Obésité .....	9
1.7.4. Personnes âgées ( $\geq 65$ ans).....	9
1.7.5. Enfants ( $\leq 12$ ans).....	9
1.8. Toxicité.....	10
1.8.1. Néphrotoxicité .....	10
1.8.1.1. Généralités .....	10
1.8.1.2. Mécanisme de la néphrotoxicité .....	10
1.8.1.3. Altérations tissulaires.....	13
1.8.2. Ototoxicité .....	15
1.8.3. Perturbation de la conduction nerveuse : .....	15



1.9.	Interactions médicamenteuses.....	<b>15</b>
1.9.1.	Myorelaxants et éther.....	15
1.9.2.	Anesthésie au méthoxyflurane.....	16_Toc487625732
1.9.3.	Médicaments potentiellement néphrotoxiques ou ototoxiques.....	16
1.9.4.	Autres antibiotiques.....	16
1.10.	Effet indésirable.....	16

## **Chapitre 2 : Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine**

### **(STP)..... 17**

2.1.	Définition de suivi thérapeutique pharmacologique (STP).....	17
2.2.	STP de la gentamicine.....	18
2.2.1.	Le but de STP de la GM.....	18
2.3.	Dosage analytique.....	18
2.3.2.	Méthodes d'analyses.....	18

### **I. Objectif de l'étude :..... 21**

### **II. Matériels et méthodes..... 21**

II.1	Type et population d'étude :.....	21
II.2	Recueil des informations :.....	21
II.3	Paramètres étudiés :.....	21
II.4	Procédure analytique :.....	21
II.4.1	Modalités de Prélèvement :.....	21
II.4.2	Méthode analytique :.....	22
II.4.3	Matériel :.....	24
II.4.4	Calibrateurs :.....	29

### **III. Résultat..... 31**

III.1.	Description de la population :.....	31
III.1.1.	Caractéristiques générales :.....	31
III.1.2.	Le taux de la GM.....	33

### **IV. Discussion :..... 36**

### **V. CONCLUSION..... 39**

ANNEXE I

ANNEXE II

RESUME

## Liste des abréviations

**STP** : Suivi thérapeutique pharmacologique.

**CHU** : Centre hospitalier et universitaire

**Ph** : potentiel hydrogène

**TDM**: Therapeutic drug monitoring.

**CMI**: Concentration minimale inhibitrice.

**CMB**: Concentration minimale bactéricide.

**C<sub>0</sub>** : Concentration résiduelle.

**C<sub>min</sub>** : Concentration minimale.

**C<sub>max</sub>** : Concentration maximale.

**EIA** : Dosage immuno-enzymatique.

**EDTA** : Éthylène Diamine Tétra-Acétique.

**EMIT**: Enzyme Multiplied Immunoassay Technic.

**CL-SM/SM** : chromatographie liquide couplée

***S. aureus*** : *Staphylococcus aureus*.

**ATB** : antibiotiques

**Aminoglycosides** : AG

**ARN** : acide ribonucléique

**ARN<sub>m</sub>** : acide ribonucléique messenger.

**°C** : Degré Celsius

**h** : Heure

**min** : minute

**L** :Litre

**FPIA** : Polarisation de fluorescence

**EMIT**. Technique immuno-enzymatique en phase homogène.

**CEDIA** Technique immuno-enzymatique en phase homogène

**Max** : Maximum

**ROS** : espèces réactives de l'oxygène :

**(ICAM)-1** : molécule d'adhésion intercellulaire

**(MCP-1)** : monocytes chimiotactique protéine

**Ca<sup>2+</sup>** : Calcium *ion*

**(PAF)** : facteur d'activation des plaquettes

**PARS**: (poly(ADP-ribose) synthase)

**Na<sup>+</sup>**, sodium ion

**-K**, potassium ion

**+ATPase**. Enzyme.

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**µg** : Microgramme

**ml** : Millilitre

**mg** : milligramme

**kg** : kilogramme

**j**: jour

**ATP** : adénine triphosphate

**Min** : Minimum

**NAD** : Nicotinamide adenine dinucléotide

**NADH** : Nicotinamide adenine dinucléotide réduit

**%** : Pourcentage

**EDTA** : acide Ethylene Diamine Tetra Acétique

**GM** : Gentamicine

**BGN** : Bacille Gram Négatif

**BGM** : bactéries gram-positives

**EPA** : Effet post antibiotique

**BGP** : Bacille Gram Positif

**µL** : microlitre

**mM** : millimolaire

**Cl** : Clairance

**EDP-1** : phase I energy dependants

**EDP-2** : seconde phase énergie-dépendante

**Cl<sub>cr</sub>** : Clairance de la créatinine

**TR** : Taux résiduelle.

## Liste des figures :

**Figure 1:** Structure chimique de la gentamicine.

**Figure 02 :** Liaison de l'AG à la sous-unité 30S du ribosome bactérien et perturbation de la traduction des ARN messagers bactériens en protéines

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

**Figure 04 :** Schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine

**Figure 05 :** Appareil Viva.E ® distribuée par Siemens Healthcare diagnostics Analyseur multiparamétrique

**Figure 06:** Principe de la méthode EMIT

**Figure 07 :** La courbe d'étalonnage

**Figure 08 :** Répartition de patients selon l'âge

**Figure 09 :** répartition de patients selon le sexe

**Figure 10:** Les taux de GM en fonction de la fourchette thérapeutique

**Figure 11:** La dose de GM selon l'âge et la fourchette thérapeutique

**Figure 12:** La dose de GM selon le sexe et la fourchette thérapeutique

**Figure 13:** corrélation entre la dose et le taux de GM

**Figure 14 :** Le taux de GM sur le même patient au 2 posologie différents

**Figure 15 :** Même dose mais deux âges différents

## **Liste des tableaux**

**Tableau I** : les valeurs de VD chez les patients à différents âges.

**Tableau II** : Demi-vie d'élimination en fonction rénale et en fonction d'âge

**Tableau III**: Principales caractéristiques de GM

**Tableau IV**: Fourchette thérapeutique

**Tableau V** : les réactives du GM

**Tableau VI** : composés ne perturbant pas le test

**Tableau VII** : Les valeurs de précision des contrôles et vérification du calibrage

**Tableau VIII** : les paramètres d'exactitude par corrélation

**Tableau IX** : les paramètres d'exactitude par récupération

**Tableau X** : calibrateurs

**Tableau XI** : Les différentes concentrations des calibrateurs

**Tableau XII** : les calibrateurs

**Tableau XIII** : Caractéristiques générales des patients

**Tableau XIV** : Répartition des patients selon les services demandeurs

# INTRODUCTION

La médecine moderne dépend des agents chimiothérapeutiques, agents chimiques employés pour le traitement des maladies. Ces agents chimiothérapeutiques tuent les micro-organismes pathogènes en inhibant leur développement à des concentrations suffisamment faibles pour éviter d'occasionner des dommages chez l'hôte. La plupart de ces agents sont des antibiotiques [1].

L'antibiotique est toute substance chimique produite par des micro-organismes capable d'inhiber le développement et/ou de détruire les bactéries et d'autres micro-organismes (*WAKSMAN(1943)*). Un grand nombre d'antibiotiques a été identifié en milieu naturel, mais moins de 1% sont médicalement utiles [1].

Les antibiotiques ont cinq grandes familles, la famille des aminoglycosides (AG) reste la plus étudiée et la plus riche. Leur emploi depuis plus de 60 ans comme molécules antibiotiques interagissant avec les ARN du ribosome constitue une preuve éclatante de la possibilité de cibler des ARN avec de petites molécules [2]. Les AG sont des antibiotiques bactéricides concentration-dépendants dont l'effet est intense et rapide [3].

La famille des aminoglycosides est relativement large puisqu'elle comprend plusieurs dizaines de molécules naturelles ou semi synthétiques [2].

La gentamicine (GM) appartient aux aminoglycosides [4]. GM est un antibiotique bactéricide, elle se fixe de façon irréversible sur le ribosome des bactéries et inhibe la traduction en provoquant des erreurs de lecture de l'ARN messager [1].

La GM, un aminoside est très efficace dans le traitement des infections à Gram négatif. Son large spectre d'action, son efficacité et son coût relativement faible font de cet antibiotique un des agents de premier choix dans le traitement d'une variété de situations cliniques [5].

La GM est un médicament dont les propriétés néphrotoxiques sont actuellement bien connues.

De ce fait, notre travail porte sur la surveillance des concentrations sériques de GM dans le cadre d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP).



**REVUE**  
**BIBLIOGRAPHIE**





## Chapitre 1 : Pharmacologie de la gentamicine

### 1.1 Historique

La gentamicine appartient à la grande famille des antibiotiques et à la sous-famille des aminosides [6].

GM est un aminoside à large spectre provenant de l'actinomycète *Micromonospora (purpurea et echinospora)* [5], bactéries gram-positives largement présentes dans l'eau et le sol [7]. Elle a été étudiée et décrite pour la première fois par Weinstein en 1963 [5].

Par la suite, elle a été isolée, purifiée et caractérisée par Rosselot 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 [5].

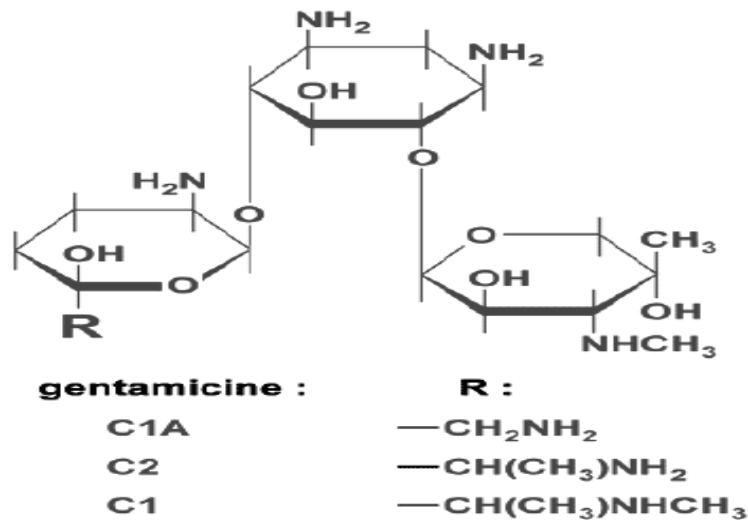
Les aminosides sont les premiers médicaments qui se révélèrent efficaces dans le traitement de la tuberculose. GM est utilisée dans le traitement de cette pathologie depuis 1964 jusqu'à présent [6].

GM est couramment utilisée dans les infections graves et la guérison des infections causées par les Gram négatifs [7].

### 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 [3].

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, certains aminosides sont utilisés en thérapeutique sous forme de mélange comme c'est le cas pour la gentamicine [7]. La gentamicine est un mélange formé de trois composants ayant sensiblement la même activité [8]. (Figure 1)



**Figure 1:** Structure chimique de la gentamicine. [7]

### 1.3 Spectre d'activité

- Staphylocoques (Bacilles à Gram négatif : Entérobactéries des groupes 1 et 2, avec " Effet post-antibiotique" prolongeant leur action.

**Activité variable (à tester) :**

- Entérobactéries du groupe 3.
- *Pseudomonas aeruginosa*.

**Germes résistants :**

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

Effet synergique avec les Pénicillines G et A sur les Entérocoques résistants de "bas-niveau" (à tester au laboratoire) [9].

### 1.4 Pharmacocinétique

#### 1.4.1. Absorption

##### 1.4.1.1 Voie gastro-intestinale

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. Virtuellement, une dose orale est entièrement excrétée dans les fèces [3].

##### 1.4.1.2 Voie intramusculaire (IM)

L'administration par voie parentérale (intramusculaire) 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 [6].

### 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. Les concentrations généralement faibles détectées dans la bile indiquent une excrétion biliaire minimale [9], la vésicule biliaire, les poumons et la rate [10].

Elle est exclue des cellules, du système nerveux central et des yeux. Cependant, de hautes concentrations sont retrouvées dans le cortex rénal ainsi que dans l'endolymphe et la périlymphe de l'oreille interne, ce qui contribue à la néphrotoxicité et à l'ototoxicité causées par ces drogues [10].

La diffusion de la GM dans les fluides pleural et synovial est relativement lente, mais des concentrations semblables aux concentrations plasmatiques peuvent être atteintes après de multiples administrations [5].

La GM passe à travers du placenta; les concentrations fœtales peuvent être 30 % des concentrations plasmatiques maternelles. La GM est excrétée en faible quantité dans le lait maternel (1/3 de la concentration est présente ici, comme pour le plasma maternel).

Fixation aux protéines plasmatiques: moins de 10 % [11].

Le patient		VD
Adulte avec un équilibre hydrique normal		0.15 – 0.25 L/kg
Enfant	Le nouveau-né prématuré < 34 semaines de gestation	0.3 - 0.5 L/kg
	prématuré de " 34 semaines de gestation	0.5 - 0.7 L/kg

**Tableau I :** les valeurs de VD chez les patients à différente âges.

### 1.4.3. Métabolisme

La gentamicine n'est pas métabolisée dans l'organisme, mais elle est excrétée sous forme inchangée et microbiologiquement active [11].

### 1.4.4. Excrétion

GM est éliminée sous forme active essentiellement par voie rénale et faiblement par voie biliaire. L'élimination est indépendante de la dose [11].

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 [29]. Seulement environ 2% de la dose administrée sont excrétés extra-rénalement 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 [10].

Les personnes âgées éliminent plus lentement la gentamicine que les jeunes adultes.

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

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

La clairance totale est environ de 0,73 ml x min<sup>-1</sup> x kg<sup>-1</sup> [11].

## 1.5. Pharmacodynamique

### 1.5.1. Transport à l'intérieur des bactéries

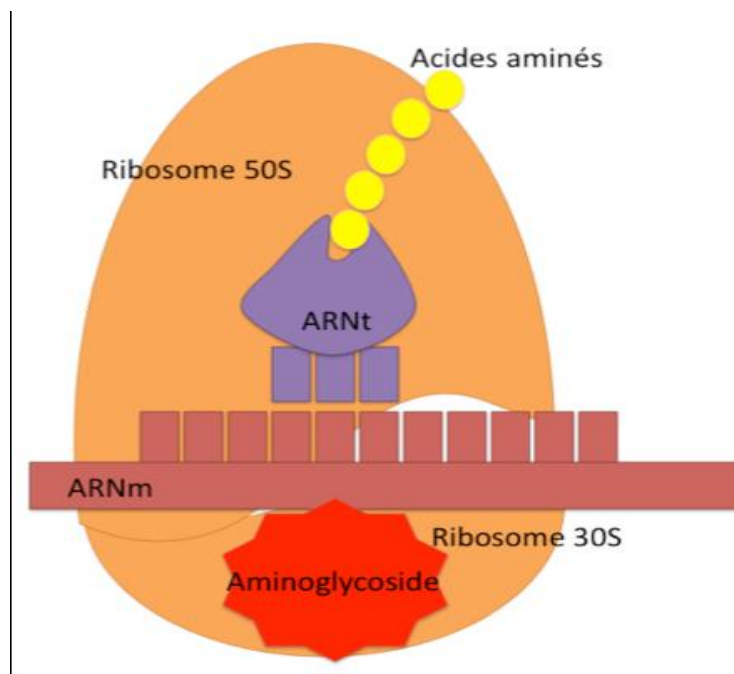
Dans un premier temps, ces antibiotiques diffusent passivement au travers de la membrane externe (paroi cellulaire) par des pores (porines) en se liant à un récepteur externe de la bactérie. Ils sont ensuite transportés au-delà de la membrane interne par un processus de transport actif. Cette phase, qui implique un mécanisme de haute affinité, oxygène-dépendant et requérant de l'énergie est appelée « phase I energy dependants » (EDP-1) [5].

### 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 (figure 02). 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 [5].



**Figure 02 :** Liaison de l'AG à la sous-unité 30S du ribosome bactérien et perturbation de la traduction des ARN messagers bactériens en protéines [13].

### 1.5.3. Effet postantibiotique

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 micro-organismes, 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 [11].

### 1.5.4. Résistance adaptative

Il s'agit de l'apparition d'une résistance phénotypique des bactéries ayant survécu à ce premier contact [14].

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 bactéricidie, 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 [15].

## **1.6. Indication et posologie**

### **1.6.1. Indication**

#### **1.6.1.1. Voie injectable**

Par voie injectable, la gentamicine est utilisée dans la prise en charge de :

- GM agissent en empêchant la croissance des bactéries et en les tuant.
- GM est utilisée pour traiter les infections bactériennes graves dans de nombreuses parties du corps tels que les infections des voies urinaires et des plaies infectées ou des brûlures.
- Traitement des endocardites à streptocoque, en association avec les Pénicillines.
- Prévention des endocardites.
- Gentamicine associée à l'amoxicilline est indiqué pour certaines interventions urogénitales et digestives.
- Bacille gram négatif, chaque fois que le germe est sensible ou probablement, donc essentiellement au cours d'infections communautaires [16].
- La gentamicine peut également être utilisée pour le traitement des conditions suivantes lorsqu'elles sont causées par des organismes sensibles : la bactériémie, infections des voies respiratoires, de la peau et des structures cutanées, infections osseuses, péritonite, avortement septique et burns compliquée par la septicémie.
- Les aminosides, y compris la gentamicine sont généralement pas indiqué dans les épisodes initiaux sans complication de l'infection d'appareil urinaire, à moins que les organismes ne sont pas sensibles aux antibiotiques moins toxiques.
- En cas suspects ou septicémie à Gram négatif documenté, gentamicine devrait être considéré pour la thérapie microbienne initiale [16].

#### **1.6.1.2. Voie locale**

Par voie locale, la gentamicine est utilisée dans la prise en charge de :

- la conjonctivite,
- la blépharite,
- la blépharoconjonctivite,
- la kératite,
- la kératoconjonctivite,

- l'épisclérite,
- la dacryocystite,
- les ulcères cornéens
- l'infection des orbites
- elle est également indiquée pour la prévention des infections oculaires [17].

### **1.6.2. Contre-indication**

- Allergie aux aminoglycosides (rare).
- Myasthénie et bloc neuro-musculaire (anesthésie, curares).
- Grossesse et allaitement [9].
- Insuffisance rénale [18].

La gentamicine est contre-indiquée en cas d'allergie aux aminoglycosides. Sujet aux réactions allergiques à un produit [9].

### **1.6.3. Posologie et mode d'administration**

#### **1.6.3.1. 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 [11].

Insuffisance rénale, dose initiale de 1 mg/kg, à adapter ultérieurement aux taux sériques mesurés [9].

#### **1.6.3.2. Mode d'administration**

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

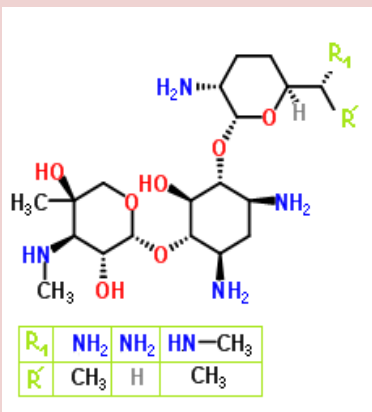
Dans la mesure du possible, la voie intra-musculaire doit être évitée (vitesse de résorption dépendante du site d'injection, pics plasmatiques bas et décalés).

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 [19].

Le tableau suivant présente les principales caractéristiques de la gentamicine avec les voies d'administration et les dose usuelle adulte.

Gentamicine (mélange de 3 molécules)	Nom commercial	Voie d'administration et Dose usuelle adulte	Générique	Particularité
	Gentalline®	-Intramusculaire (3mg/kg/j) -Intraveineuse (3mg/kg/j)  - Ophtalmique (1 à 2 goutte(s) par œil 3 à 8 fois/jour)	OUI	
	Gentamicine BBM®	-Intraveineuse (3mg/kg/j)	NON	-Réserve hospitalière
	Indobiotic®	-Ophtalmique (1goutte par œil 4fois/jour)	NON	

**Tableau III:** Principales caractéristiques de GM [20].

## 1.7. Populations particulières

### 1.7.1. Grossesse et allaitement

#### 1.7.1.1. Grossesse

GM présente des effets indésirables à type de néphrotoxicité et de toxicité vestibulocochléaire variables en fonction des molécules, des posologies et des durées de traitement. Leur prescription doit être courte et surveillée, notamment au plan rénal. Gentamicine est prescription déconseillée mais d'utilisation possible si elle est nécessaire, pour des infections maternelles sévères, en l'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 [21].

#### 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 allaités. 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 allaités, ce qui doit entraîner l'arrêt de l'allaitement. La possibilité d'une sensibilisation doit être gardée à l'esprit [9].

### 1.7.2. Insuffisance rénale

En présence d'une insuffisance rénale pré-existante, 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 DUJ,
- 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 [19].

### 1.7.3. Obésité

Les aminosides étant hydrosolubles et se distribuant mal dans les graisses, le Vd rapporté au poids est diminué. Pour éviter un surdosage, la posologie en mg/kg doit être calculée en fonction du poids corrigé.

**Poids corrigé** = poids idéal<sup>6</sup> + 0.43 x surcharge pondérale  
(Surcharge pondérale = poids total – poids idéal) [19].

### 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. GM doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un dysfonctionnement vestibulaire ou cochléaire préexistant [9].

### 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 [10].

## **1.8. Toxicité**

### **1.8.1. Néphrotoxicité**

#### **1.8.1.1. Généralités**

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 corticomedullaire font que l'ensemble des structures rénales peuvent être concernées par une atteinte néphrotoxique [6].

#### **1.8.1.2. Mécanisme de la néphrotoxicité**

Sur le plan pharmacocinétique, à la phase initiale, la gentamicine est très peu métabolisée et éliminée essentiellement par filtration glomérulaire, puis elle est réabsorbée et s'accumule dans le rein conduisant à une atteinte des cellules tubulaires proximales [7].

La réabsorption nette des aminosides par le rein mène à une forte concentration de la drogue dans le cortex rénal. Comparativement à la demi-vie sérique qui est de quelques heures (2-3 heures) le temps de demi-vie tissulaire rénal est de plusieurs centaines d'heures. Ainsi les aminosides sont excrétés dans les urines pendant plusieurs semaines suivant l'administration de l'antibiotique et ce, même si les taux sériques sont maintenant indécélables [5].

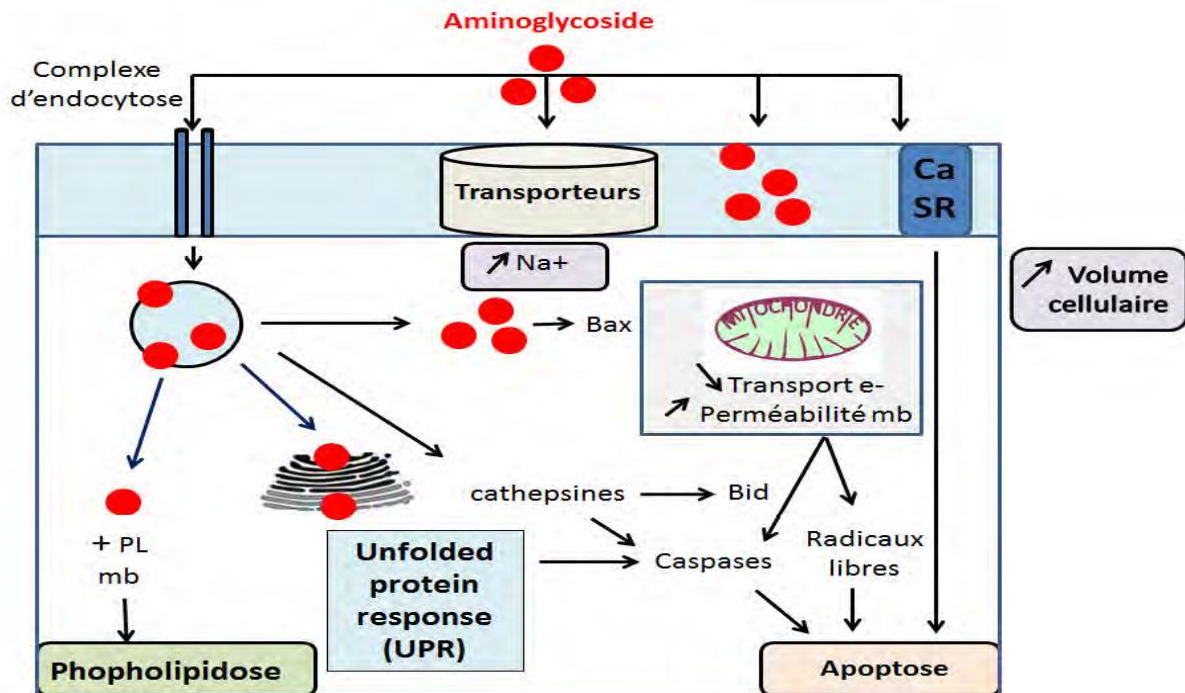
Au niveau cellulaire, l'absorption de la gentamicine conduit à des modifications caractéristiques morphologiques des lysosomes avec la formation de corps myéloïdes, qui a été largement étudiés notamment sur des modèles de culture cellulaire. Un mécanisme de transport spécifique a été identifié dans les 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 [7].

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 [5].

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 [7].



**Figure 3.** Mécanismes expliquant la toxicité tubulaire directe de la gentamicine [22].

Bid, bax: protéines pro-apoptotiques; CaSR: calcium-sensing récepteur; RE : réticulum endoplasmique; PL : phospholipides ; mb : membranaire(s) ; e- : électrons et UPR : réponse au stress liée à l'accumulation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique (unfolded protein réponse).

#### a. Augmentation de la phospholipidose

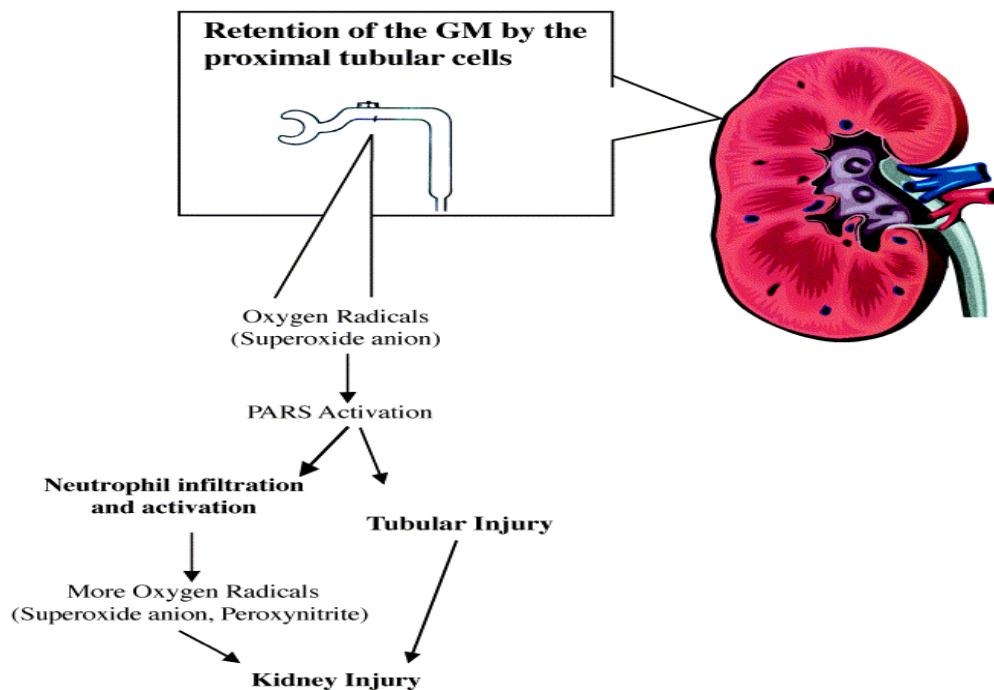
La néphrotoxicité de la gentamicine est une phospholipidose due à l'inhibition des enzymes responsables du métabolisme des phospholipides.

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 peuvent protéger la phospholipase et la sphingomyélinase de l'inhibition par la gentamicine [7].

### 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.

En outre, les lésions rénales induites par la gentamicine sont associée à des élévations marquées dans les niveaux de la lipo-peroxydation, la formation de nitrotyrosine, et l'oxydation des protéines dans le cortex rénal [7].



**Figure 04 :** Schéma de certains mécanismes de la néphropathie induite par la gentamicine [6]. La rétention de la gentamicine dans les cellules du tubule contourne proximal et la formation des radicaux libres oxygénés (anions superoxydes, radicaux hydroxyles, peroxyde d'hydrogène) qui y sont associées contribuent à l'induction de néphropathies. Une des conséquences peut être le développement de cassures simple brin de l'ADN qui induit les PARS (poly(ADP-ribose) synthase) conduisant à des dysfonctionnements cellulaires.

### c. Inhibition de la $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ATPase,

La gentamicine inhibe la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase dans les cellules de tubule rénal quand il accède au cytoplasme [7].

**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. [6]

**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. [7]

**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. [7]

**1.8.1.3. Altérations tissulaires****a. 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.

**b. 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.

**c. La gentamicine conduit à 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.

***d. 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 [7].

***e. 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 [7].

***f. Gentamicine augmente la contraction des cellules mésangiales***

Le facteur d'activation des plaquettes PAF est un médiateur lipidique puissant qui est produit rapidement et sécrété par les cellules mésangiales en culture en réponse à divers stimuli, y compris le lipopolysaccharide, facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ , l'interleukine-1 $\beta$ , le complément activé, et l'angiotensine II. PAF induit une augmentation de  $Ca^{2+}$  dans les cellules mésangiales. Il est capable d'induire la contraction et la prolifération des cellules mésangiales et glomérulaires, et plusieurs d'autres effets au niveau du rein.

La gentamicine stimule la synthèse et la libération du PAF au niveau des cellules mésangiales qu'il joue un rôle majeur dans la médiation des effets glomérulaires responsable de la contraction des cellules.

### 1.8.2. Ototoxicité

Pour ce qui concerne la GM, on note une vestibulotoxicité prédominante sur une cochléotoxicité. 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 [6].

La GM ont 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 [22].

L'ototoxicité causé par la gentamicine est souvent bilatérale et symétrique, irréversible. L'incidence de l'ototoxicité induite par la gentamicine varie de 2 % à 25 % de patients traités [20-21], avec des variations selon la durée d'exposition [22].

Cet effet ototoxique peut survenir après administration parentérale (intraveineuse ou intramusculaire), orale, locale ou par aérosols [23].

### 1.8.3. Perturbation de la conduction nerveuse :

Cette action a été révélée par l'observation d'accidents lors d'anesthésie : il s'agit d'un effet neurobloquant de type curarisant par diminution de la libération d'acétylcholine à l'extrémité de l'axone et par compétition avec l'acétylcholine sur les récepteurs cholinergiques. Il en résulte une paralysie des muscles de la respiration et une dépression de l'activité cardiaque. Ces effets s'ajoutent aux effets dépresseurs exercés par les substances anesthésiques [24].

## 1.9. Interactions médicamenteuses

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

- élargissement du spectre,
- activité synergique,
- augmentation de la bactéricidie,
- prévention de l'émergence de mutants résistants [3].

### 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 bêta-lactamine, la GM permet une diminution rapide de l'inoculum bactérien, rendant rapidement possible le passage à une monothérapie par la seule bêta-lactamine.

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 aminopénicillines 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 [19].

### 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 [11].

## 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 du système lymphatique : anémie, leucopénie, granulocytopenie, agranulocytose transitoire, éosinophilie, augmentation ou baisse de la numération des réticulocytes et thrombocytopenie.
- 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 musculo-squelettiques 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.

## Chapitre 2 : Suivre thérapeutique pharmacologique de la gentamicine (STP)

### 2.1. Définition de suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

- **STP** = suivi thérapeutiques pharmacologique = TDM = therapeutic drug monitoring (plus couramment utiliser) [25].

Une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de médicament pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière.

Elle repose sur des informations pharmacogénétiques, démographiques, et clinique à priori et/ou sur la mesure à postériori des concentrations sanguines du médicament (suivi pharmacocinétique) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique) [26].

## 2.2.STP de la gentamicine

C'est la mesure de la concentration plasmatique. Donc on va prendre du sang chez un patient a traité par GM et on va mesurer la concentration du médicament dans le sang du patient pour adapter individuellement la posologie de la GM.

L'objectif étant d'éviter certains effets toxiques, donc être efficace, ne pas être toxique [25].

### 2.2.1. Le but de STP de la GM

Les 2 buts principaux sont :

- ✚ Diminuer le taux d'échecs thérapeutiques, c'est-à-dire qu'on donne GM mais il n'y a pas d'effet thérapeutique pharmacologique.
- ✚ Réduire la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques de GM liées à une dose excessive ou à une posologie, qui, d'entrée n'est pas la bonne.

Donc diminuer les échecs thérapeutiques, en étant sûr d'être dans une zone d'efficacité. Et après si possible adapter l'efficacité du GM en fonction de la dose prescrite et bien sûr éviter les effets toxiques [25].

## 2.3.Dosage analytique

### 2.3.1. Echantillonnage (prélèvement)

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

Les dosages doivent être réalisés à l'initiation du traitement, une fois l'état d'équilibre atteint, soit 24 heures après le début du traitement, ou 24 heures après un changement de dose.

- Avant l'injection suivante pour un dosage de la concentration résiduelle.
- 30 minutes après la fin de la perfusion IV (bras opposés à la perfusion, qui doit-elle même durer 30 min) [27].

### 2.3.2. Méthodes d'analyses

L'analyse fait principalement par des méthodes immunologiques :

➤ **FPIA** ou Polarisation de fluorescence. Technique immunologique en phase homogène. C'est une des techniques les plus anciennes dans le domaine, elle est particulièrement bien adaptée pour les petites molécules médicamenteuses et les concentrations de l'ordre du mg/L.

- **EMIT.** Technique immuno-enzymatique en phase homogène.

La technologie également à l'origine du dosage des médicaments inventée par la société Syva dans les années 1970 avait été brevetée pour 20 ans. Elle est maintenant dans le domaine public. Elle reste très utilisée pour les recherches de drogues urinaires mais elle est en perte de vitesse pour les dosages de médicaments.

- **CEDIA** 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.

- **Inhibition d'agglutination de particules ou de macromolécules,** technique immunologique en phase homogène
- **Techniques immunologiques en phase hétérogène** [28].

Ou par chromatographie :

- **CL-SM/SM** La chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem avec ionisation par électrospray 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 [29].

# **MATERIELS ET METHODES**

## I. But de l'étude :

Prévenir les patients sous gentamicine hospitalisés au CHU Tlemcen à cause de sa néphrotoxicité et ototoxicité.

## II. Objectif de l'étude :

Optimiser la prise en charge des patients sous gentamycine hospitalisés au CHU Tlemcen.

## III. Matériels et méthodes

### III.1 Type et population d'étude :

C'est une étude rétrospective descriptive menée sur un échantillon aléatoire de 14 patients hospitalisés au niveau des services du CHU - TLEMENEN recevant de la gentamicine en perfusion discontinue et analysée au niveau du service de médecine nucléaire CHU - TLEMENEN unité de toxicologie durant la période du 17/11/2015 au 30/05/2017.

### III.2 Recueil des informations :

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de suivi thérapeutique établie par les toxicologues de CHU Tlemcen et rempli par les médecins demandeurs (ANNEXE1).

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

Pour chaque patient un dossier a été créé où tous les résultats de dosage étaient rapportés.

### III.3 Paramètres étudiés :

Notre suivi thérapeutique repose sur la concentration résiduelle  $C_0$  de la GM.

Concentration	Valeur
$C_{\min}$	$<1\mu\text{g/ml}$
$C_{\max}$	$15\text{-}20\mu\text{g/ml}$

Tableau IV: Fourchette thérapeutique

### III.4 Procédure analytique : (ANNEXE II).

#### III.4.1 Modalités de Prélèvement :

**III.4.1.1 Nature de prélèvement et du contenant :**

Le sang est recueilli dans des tubes EDTA munis d'étiquettes indiquant le nom et le prénom du patient ainsi que la date du prélèvement.

**III.4.1.2 Recommandations Préanalytiques Prélèvement**

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

**III.4.1.3 Acheminement du prélèvement :**

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

**III.4.1.4 Prétraitement et conservation préanalytique**

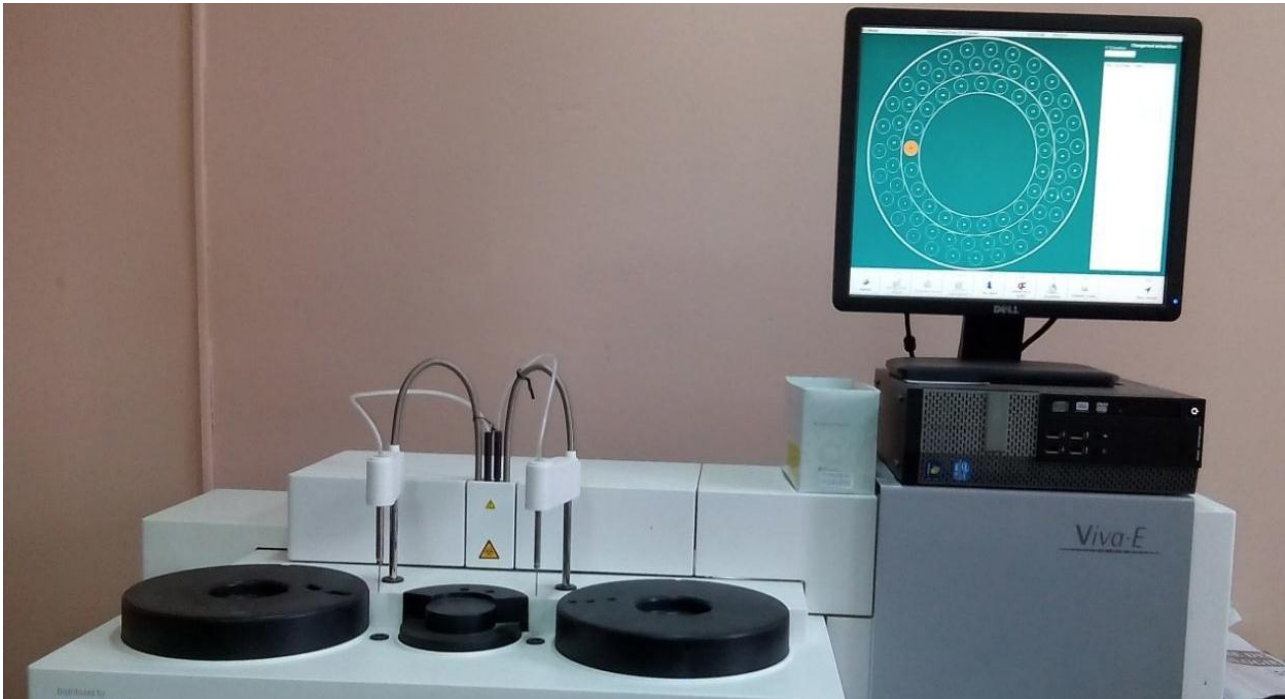
- ☞ Centrifuger, séparer plasma ou sérum si dosage différé.
- ☞ Conservation à 2-8 °C si analyse dans les 24 h.
- ☞ Congélation à -20°C si délai > 24 h.

**III.4.1.5 Délai maximal admissible avant analyse**

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

**III.4.2 Méthode analytique :**

L'analyse faite par analyseur Viva-E<sup>®</sup>, une marque commerciale distribuée par Siemens Healthcare diagnostics par la technique Emit.



**Figure 05 :** Appareil Viva.E ® distribuée par Siemens Healthcare diagnostics Analyseur multiparamétrique

#### **II.4.2.1. Application :**

Le test Emit<sup>®</sup>2000 Gentamicine plus est un test immuno-enzymatique en phase homogène, destiné à l'analyse quantitative de la gentamicine dans le sérum ou le plasma humain. Les tests Emit<sup>®</sup>2000 ont été conçus pour être utilisés avec la plupart des analyseurs biochimiques.

#### **II.4.2.2. Principe**

Le test Emit<sup>®</sup>2000 est une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de composés spécifiques dans les liquides biologiques. Le test est basé sur la compétition entre le médicament dans l'échantillon et le médicament marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) pour occuper le site de liaison des anticorps. L'activité enzymatique diminue lors de la liaison avec l'anticorps ; par conséquent, la concentration de médicament dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique. L'enzyme activée convertit le nicotinamide adénine dinucléotide oxydé (NAD) en NADH, ce qui entraîne une modification de l'absorbance qui peut être mesurée par spectro-photométrie. La G6P-DH sérique endogène ne perturbe pas le dosage puisque la



coenzyme n'est réduite que par l'enzyme d'origine bactérienne (leuconostoc méésentéroïdes) utilisée dans le test.

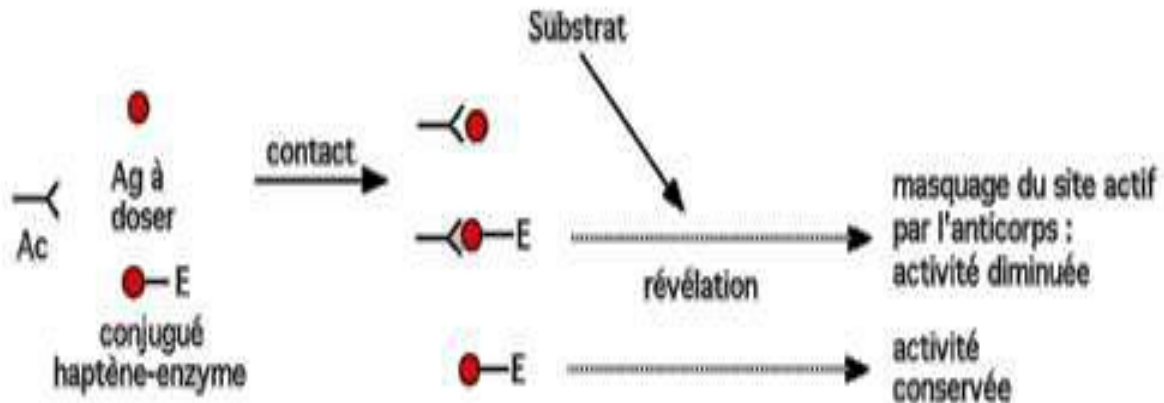


Figure 06: Principe de la méthode EMIT

### III.4.3 Matériel :

#### II.4.3.1. Réactifs

REF	Description du produit	Quantité /volume
4T039UI	<b>Test Emit ®2000 Gentamicine Plus Réactif 1 anticorps/substrat</b> Anticorps monoclonaux de souris anti-gentamicine (8,5 µL /ml), glucose-6-phosphate (22mM), nicotinamide adénine dinucléotide. (18mM), conservateurs, notamment de l'azide de sodium à <0,1% , et stabilisants.	28ml
	<b>Réactif 2 enzymatique</b> Gentamicine marquée à la glucose-6-phosphate déshydrogénase bactérien (0,46 U/ml), tampon Tri, conservateurs, notamment de l'azide de sodium à <0,1%, et stabilisants.	14ml

Tableau V : les réactives du GM

Le titre d'anticorps et l'activité du conjugué d'enzyme peuvent varier d'un lot à l'autre.

- **Remarque :** les réactifs 1 et 2 sont présentés dans un même coffret. Ils ne doivent pas être échangés avec des composants de kits ayant des numéros de lots différents.

Pour usage diagnostic in vitro.

#### II.4.3.1.1. Précautions

Contient de l'azide de sodium (<0,1%) comme conservateur. L'azide de sodium peut réagir avec les tuyaux d'évacuation en cuivre ou en plomb et former des composés explosifs. L'évacuer confortement aux réglementations locales.

#### II.4.3.1.2. Préparation et conservation des composants du test

Les réactives du test Emit®2000 Gentamicine plus sont fournis prêts à l'emploi et peuvent être utilisés dès leur sortie du réfrigérateur. **Ils doivent être transférés uniquement dans les récipients pour réactifs en PLASTIQUE de l'analyseur.** Lorsqu'ils ne sont pas utilisés, les flacons des réactifs doivent être soigneusement refermés. Faire bien attention de toujours remettre les bouchons sur leurs flacons sur leur d'origine.

Conserver verticalement les réactifs non utilisés à 2-8°C (36 -46°F) et s'assurer que les flacons soient hermétiquement refermés. Les réactifs restants stables jusqu'à la date de péremption imprimée sur l'étiquette s'ils sont conservés comme indiqué. Ils ne doivent être ni congelés ni exposés à des températures supérieures à 32°C. **Si les réactifs ne sont pas conservés dans les conditions requises, les performances du test peuvent en être affectées.**

#### II.4.3.2. Protocole opératoire

##### ➤ Calibrage

Recalibrer à chaque fois qu'un nouveau lot de réactifs est utilisé ou en fonction des résultats des contrôles (voir Contrôle de la qualité ci-dessous). Si un nouveau lot de réactifs ayant le même numéro de lot est utilisé, valider le système en testant les contrôles.

#### II.4.3.3. Contrôle de la qualité

1. Valider l'étalonnage en dosant des contrôles à concentrations multiples. On peut trouver ceux-ci sur le marché. S'assurer que les résultats des contrôles se trouvent dans les limites acceptables définies par le laboratoire. Une fois l'étalonnage validé, doser les échantillons prélevés sur les patients.
2. Suivez les exigences d'accréditation ou les réglementations gouvernementales en termes de fréquence du contrôle de qualité. Analysez au moins une fois par jour d'utilisation, deux niveaux d'un matériel de contrôle de qualité, aux concentrations connues de gentamicine, suivez les procédures de contrôle de qualité internes du laboratoire si les résultats obtenus ne sont pas compris dans les limites acceptables.
3. Consulter le manuel de l'utilisateur pour les vérifications appropriées des instruments.

#### II.4.3.4. Dilution d'échantillons fortement concentrés

Pour évaluer des concentrations de gentamicine au-dessus de la plage du test, les échantillons de patient contenant plus de 10 µg/ml (22 µmol/l) de gentamicine devraient être dilués avec un ou deux volumes d'eau distillée ou déionisée ou de Calibrateur 0 Emit®2000 Gentamicine Plus. S'assurer que l'échantillon est transféré uniquement à l'aide de pipettes et de récipients en PLASTIQUE. Après dilution de l'échantillon, répéter toutes les étapes du test et multiplier

les résultats par le facteur de dilution. Pour obtenir des instructions sur l'analyseur, voir la feuille de protocole appropriée.

#### II.4.3.5. Limitations

- Le report du conservateur de la gentamicine dans certains réactifs de diagnostic peut perturber les résultats du test Emit®2000 Gentamicine Plus. On peut se procurer chez Siemens des informations complètes et détaillées sur la manière d'éliminer tout report potentiel.
- Les échantillons contenant de la gentamicine ainsi que de la nétilmicine ou de sisomicine ne peuvent pas être dosés de façon fiable par ce test.
- Des concentrations élevées d'antibiotiques  $\beta$ -lactam (pénicillines et céphalosporines) inactivent la gentamicine in vivo et in vitro.

#### II.4.3.6. Spécificité

Le test Emit®2000 Gentamicine Plus mesure la concentration sérique ou plasmatique totale de gentamicine (liées et non- liée à des protéines). Les composés dont la structure chimique ou l'usage thérapeutique concomitant pourrait laisser supposer une réaction croisée possible ont été testés.

La nétilmicine et la sisomicine, des AG dont la structure est similaire à celle de la gentamicine, présentent des réactions croisées importantes avec ce test ; cependant, ce dernier n'a pas été optimisé en vue du dosage de ces AG ne sont généralement pas Co-administrés en pratique clinique ; mais il se peut que plus d'un AG soit présent lors du passage d'un traitement à un autre. Les échantillons contenant de la gentamicine ainsi que de la nétilmicine ou de la sisomicine ne peuvent pas être dosés de façon fiable par ce test.

Les composés énumérés dans le tableau 1 ne perturbent pas le test Emit®2000 Gentamicine Plus lorsqu'ils sont testés en présence de gentamicine à 4  $\mu\text{g/ml}$ . Les taux testés étaient supérieurs ou égaux aux concentrations pharmacologiques ou physiologiques maximales.

Composé	Concentration testée ( $\mu\text{g/ml}$ )	composé	Concentration testée ( $\mu\text{g/ml}$ )
Amikacine	500	Pénicilline G	500*
Carbénicilline	500	sulfaméthoxazole	600
Céfalotine	500	tétracycline	100
Chloramphénicol	500	Tobramycine	50
Clindamycine	500	triméthoprim	25
Erythromycine	500		

**Tableau 1 :** composés ne perturbant pas le test

- **Equivalent à environ 833 unités/ml de pénicilline G.**

Pour obtenir des informations supplémentaires, contacter la société Siemens.

- **Sensibilité**

Le niveau de sensibilité du test Emit®2000 Gentamicine Plus est de 0,25 µg/ml. Ce niveau représente la plus faible concentration mesurable de gentamicine pouvant être distinguée de 0 µg/ml avec un niveau de confiance de 95 %.

- **Substances endogènes**

Aucune perturbation cliniquement significative n'a été observée avec des échantillons auxquels on avait ajouté de l'hémoglobine à 800 mg/dl, des triglycérides à 750 mg/dl ou de la bilirubine à 30 mg/dl pour simuler des échantillons hémolysés, lipémiques ou ictériques.

- **Stabilité du calibrage**

Des études ont montré une stabilité du calibrage d'au moins 14 jours. Le calibrage de la stabilité peut varier d'un laboratoire à l'autre en fonction des éléments suivants : manipulation des réactifs, entretien des instruments, respect des procédures de laboratoire, établissement des limites de contrôle et vérification du calibrage.

- **Précision**

Les valeurs de précision indiquées au tableau 2 ont été obtenues en utilisant l'analyseur SYVA®-30R. La répétabilité a été déterminée en utilisant des contrôles à trois concentrations disponibles sur le marché et calculée conformément aux normes EP5-T2 du Comité national américain pour les normes de laboratoires cliniques (NCCLS). Les résultats de ces études sont résumés ci-dessous.

Contrôle	Nombre de dosage répétés	Valeur moyenne (µg/ml)	Ecart type (µg/ml)	Coefficient de variation (%)
<b>Dans la série</b>				
Faible	240	1,2	0,07	5,6
Moyenne	240	3,5	0,07	1,9
Elevé	240	7,6	0,13	1,7
<b>Total</b>				
Faible	240	1,2	0,08	6,7
Moyenne	240	3,5	0,10	2,7
Elevé	240	7,6	0,22	2,7

**Tableau VII :** Les valeurs de précision des contrôles et vérification du calibrage

#### II.4.3.7. Exactitude par corrélation

##### ❖ Exactitude par corrélation

Des échantillons prélevés sur des patients recevant de la gentamicine ont été analysés à l'aide du test Emit®2000 Gentamicine ont été analysés à l'aide du test Emit®2000 Gentamicine Plus avec l'analyseur SYVA®-30R et par l'immuno-dosage par polarisation de fluorescence (FPIA), puis les résultats ont été comparés. Les données sont résumées dans le tableau 3.

	<b>Emit ®2000 contre FPIA</b>
<b>Pente</b>	0,94
<b>Intersection (µg/ml)</b>	0,10
<b>Moyenne (µg/ml)</b>	4,2
<b>Test Emit®2000</b>	
<b>Autre méthode</b>	4,3
<b>Ecart type de l'estimation (µg/ml)</b>	0,18
<b>Coefficient de corrélation</b>	0,99
<b>Nombre d'échantillons</b>	104

**Tableau VIII : les paramètres d'exactitude par corrélation**

##### ❖ Exactitude par récupération

Des concentrations de gentamicine cliniquement significatives ont été ajoutées à du sérum humain frais exempt de gentamicine. Les échantillons ont été testés par dosages de cinq à l'aide de trois courbes de calibrages (N=15). Les données sont résumées dans la tableau.

<b>Valeur nominale (µg/ml)</b>	<b>Valeur moyenne (µg/ml)</b>	<b>cv (%)</b>	<b>Récupération contre valeur nominale (%)</b>
<b>0,8</b>	0,86	2,1	107,6
<b>1,8</b>	1,93	1	107,3
<b>2,5</b>	2,66	1,5	106,6
<b>3,5</b>	3,77	2	107,6
<b>5,5</b>	5,98	1,5	108,7
<b>7</b>	7,51	2,5	107,4
<b>8,5</b>	8,93	1,3	105,1
<b>Total</b>			107,2

**Tableau IX : les paramètres d'exactitude par récupération**

### III.4.4 Calibrateurs :

#### 1. Application

Les calibrateurs Emit® 2000 Gentamicine Plus ont été conçus pour être utilisés avec le test Emit®2000 Gentamicine Plus.

#### 2. Description

REF	Description du produit	Quantité/Volume
4T209UL	Calibrateurs Emit®2000 Gentamicine Plus 0, 0,6, 2, 4, 6, 10 Gentamicine, tampon Tris et conservateurs, notamment de l'azide de sodium à <0,1% (voir les concentrations de gentamicine ci-dessous)	1 flacon Compte-gouttes de 5 ml,* 5 flacons Compte-gouttes de 2 ml

**Tableau X** : calibrateurs

Les calibrateurs Emit®2000 Gentamicine Plus contiennent les concentrations de gentamicine indiquées ci-dessous.

Calibreur	0	0,6	2	4	6	10
Gentamicine (µg/ml)	0	0,6	2	4	6	10
Gentamicine (µmol/ml)	0	1,3	4,3	8,6	13	22

**Tableau XI** : Les différentes concentrations des calibrateurs

#### Calibrateurs

	LEVEL 1		LEVEL 2		LEVEL 3	
	Moyenne	Gamme	Moyenne	Gamme	Moyenne	Gamme
GM (ng/ml)	3,08	2.55-3.60	5.88	4.78-6.98	7.63	6.03-9.24

**Tableau XII** : les calibrateurs

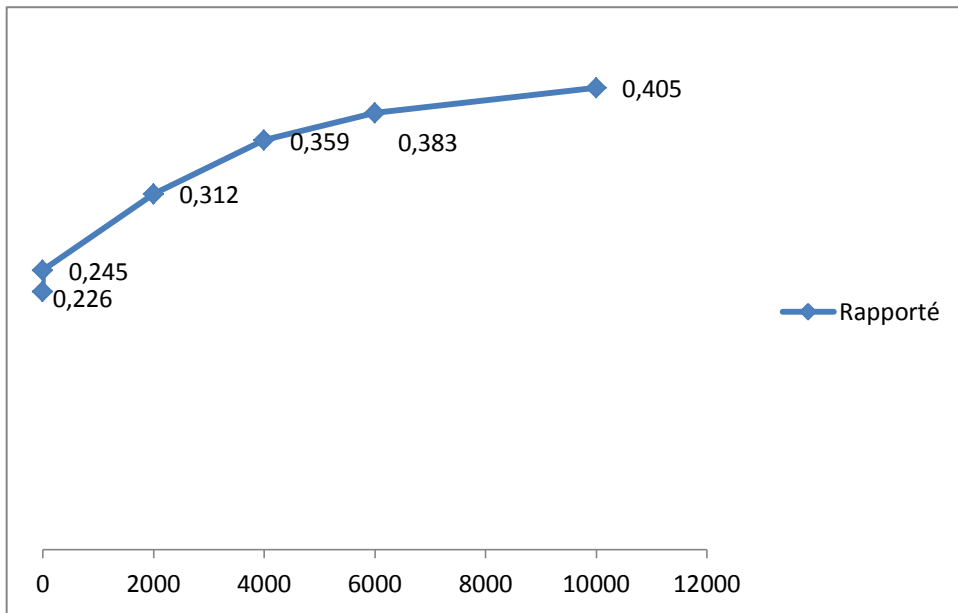


Figure 07 : La courbe d'étalonnage

## IV. Résultat

### III.1. Description de la population :

#### III.1.1. Caractéristiques générales :

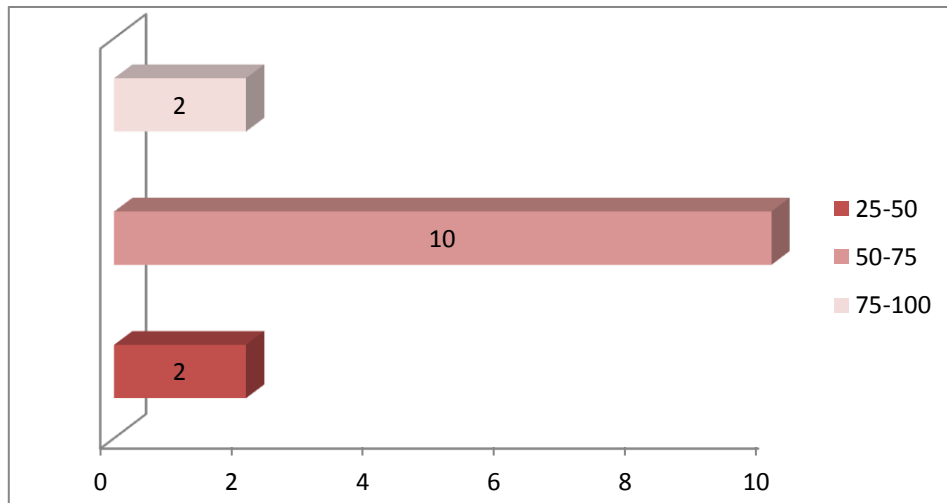
Les informations sont indiquées dans le tableau :

Patients	Date	Sexe	Age	Service
P01	17/11/2015	H	25	Cardiologie
P02	04/02/2016	H	71	Cardiologie
	08/02/2016	H	71	Cardiologie
P03	06/04/2016	H	26	Cardiologie
	11/04/2016	H	26	Cardiologie
P04	09/05/2016	H	54	Cardiologie
P05	17/01/2017	F	59	Cardiologie
	18/01/2017	F	59	cardiologie
P06	19/01/2017	H	80	cardiologie
P07	12/02/2017	F	59	néphrologie
P08	26/02/2017	H	62	cardiologie
P09	26/02/2017	H	62	cardiologie
P10	06/03/2017	H	62	cardiologie
P11	05/03/2017	H	62	cardiologie
P12	29/03/2017	H	61	cardiologie
P13	16/04/2017	F	79	infection
P14	24/04/2017	H	58	cardiologie

**Tableau XIII** : Caractéristiques générales des patients

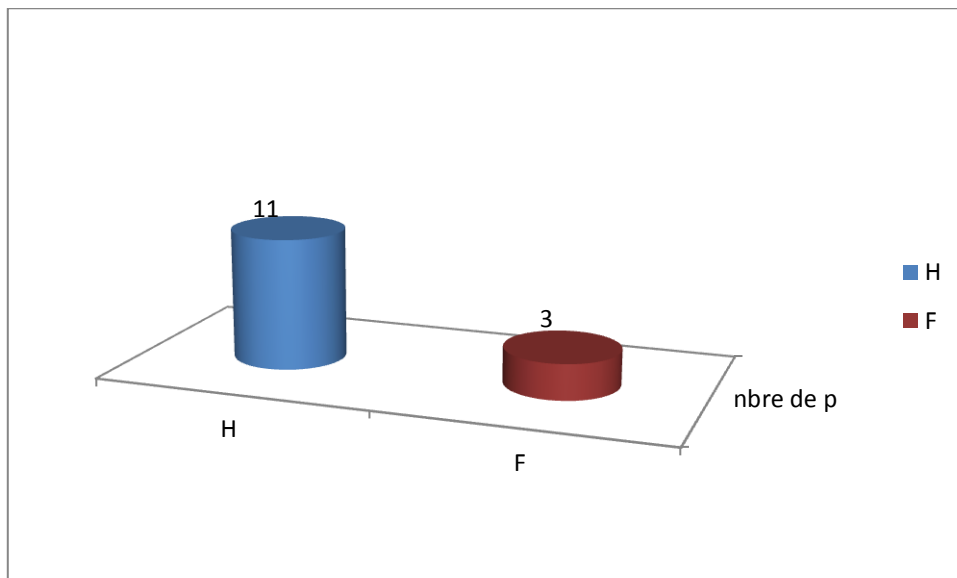


**III.1.1.1. Age :**



**Figure 08 :** Répartition de patients selon l'âge

**III.1.1.2. Sexe**



**Figure 09 :** répartition de patients selon le sexe

**III.1.1.3. Service demandeur :**

Service	nbre de patients
Cardiologie	12
Néphrologie	1
Infection	1

**Tableau XIV :** Répartition des patients selon les services demandeurs

### III.1.2. Le taux de la GM

#### III.1.2.1. Répartition des taux GM des patients

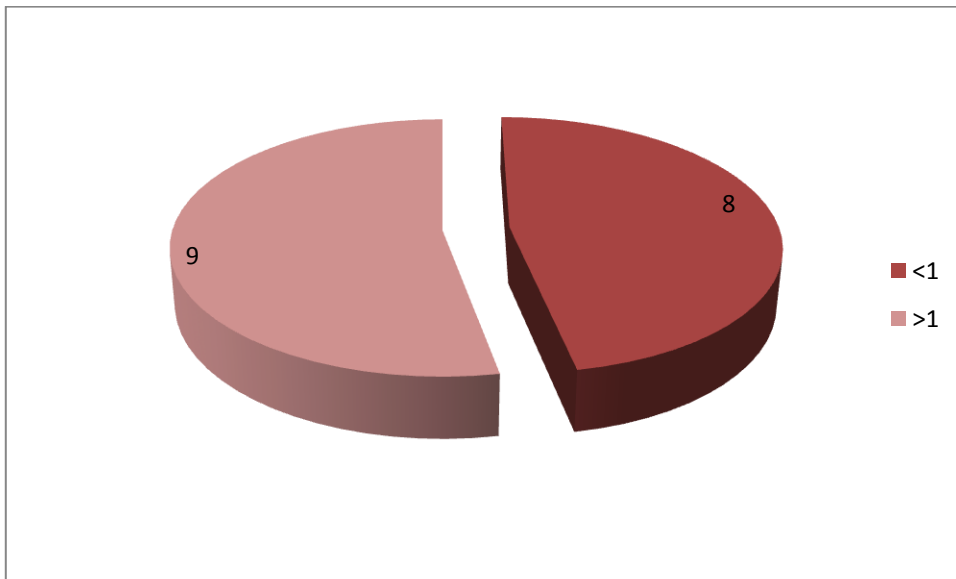


Figure 10: Les taux de GM en fonction de la fourchette thérapeutique

#### III.1.2.2. Répartition des taux de GM selon l'âge :

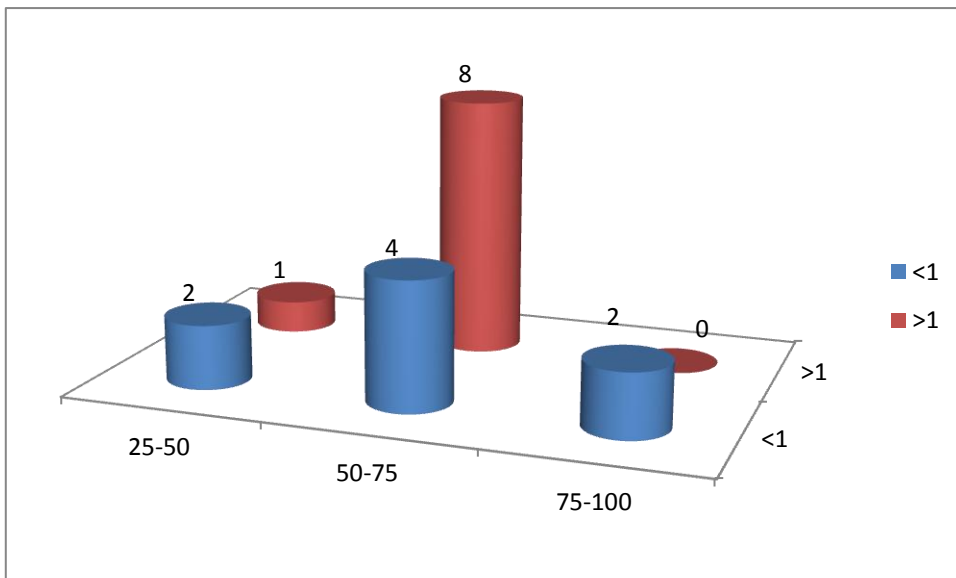


Figure 11: La dose de GM selon l'âge et la fourchette thérapeutique

III.1.2.3. La dose de GM selon le sexe :

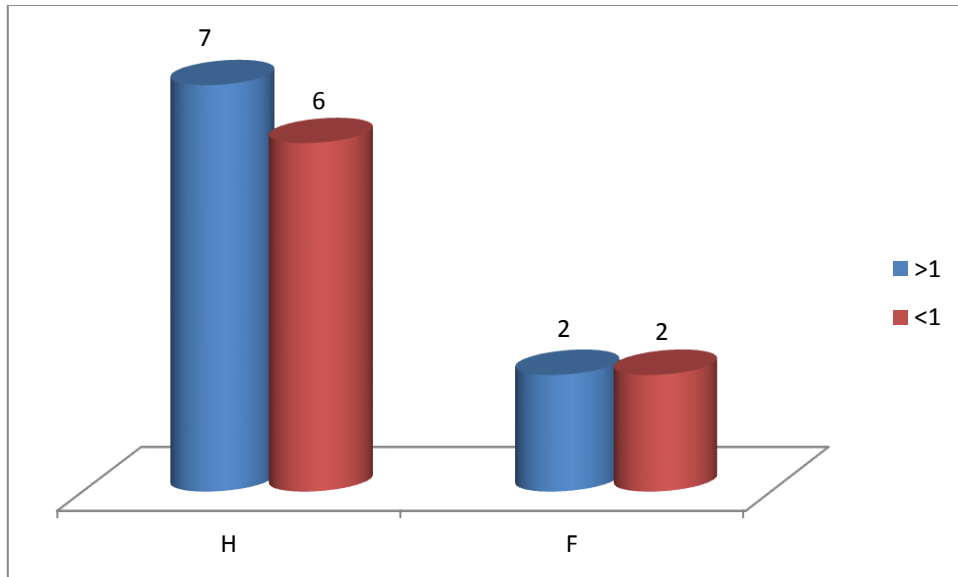


Figure 12: La dose de GM selon le sexe et la fourchette thérapeutique

III.1.2.4. Test de corrélation :

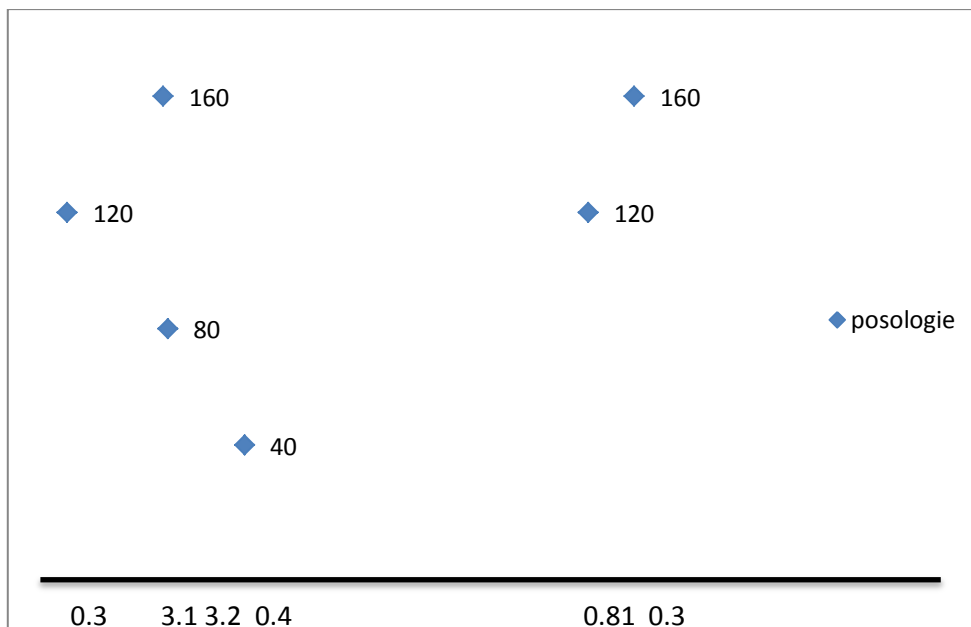
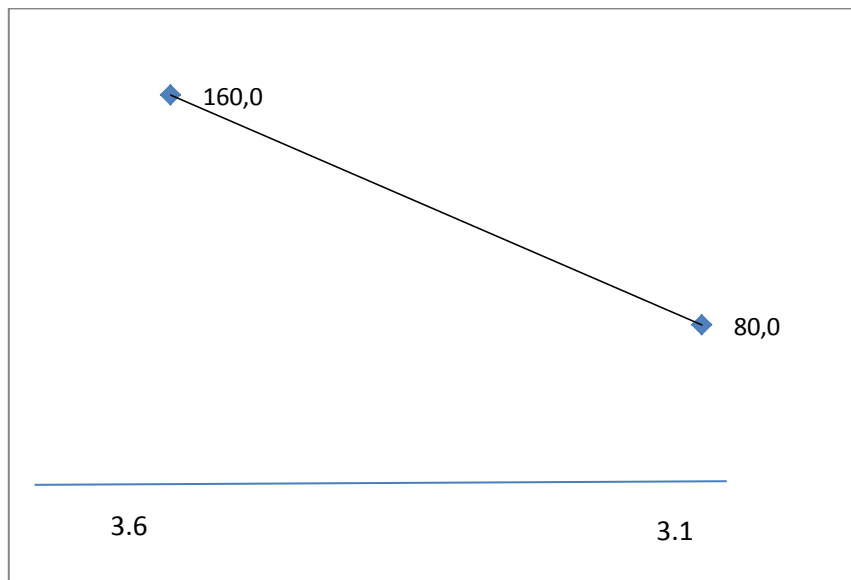


Figure 13: corrélation entre la posologie et le taux de GM

R : 0.15

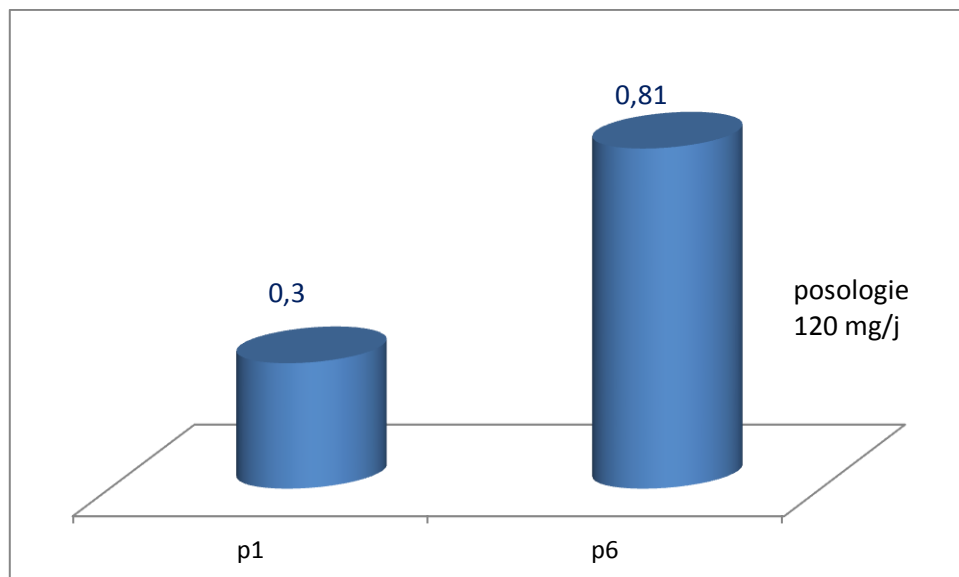
III.1.2.5. Etude de cas :

- Selon la même posologie sur deux patients différents :



**Figure 14 :** Le taux de GM sur le même patient au 2 posologie différents

- **Variabilité inter individuelle**



**Figure 15 :** Même dose mais deux âges différents

#### IV. Discussion :

La durée de la réalisation de notre étude est très courte, limitée et insuffisante en plus puisque il s'agit d'une étude rétrospective. Les informations disponibles ne peuvent pas être confirmées, ça si les fiches sont remplies par le médecin demandeur.

L'étude a été faite sur les patients recevant la GM, ce qui a limité le nombre des patients vu que les cliniciens actuellement n'utilise pas souvent cet antibiotique, il est substitué par la vancomycine malgré que même cet antibiotique a des effets indésirables similaires que la GM à savoir néphrotoxique et ototoxique.

Le non disponibilité des données concernant le poids de ces patients pour calculer la clairance, les résultats de CMI ainsi que la posologie de la GM a rendu l'interprétation des résultats presque impossible

A cet effet nous sommes basés pour l'interprétation des gentamycinémies que sur l'intervalle thérapeutique de GM.

Notre étude était menée sur 14 patients dont 11 hommes et 3 femmes.

L'âge moyen de notre population est de 59ans avec un nombre plus élevé des patients dans l'intervalle entre 50 et 75ans, ce qui est logique vu qu'à cet âge on note un dysfonctionnement de la fonction rénale donc le clinicien insiste sur le suivi thérapeutique des antibiotiques néphrotoxiques.

Parmi les services de CHU Tlemcen qui utilisent la GM pour le traitement des infections, y a que trois services, à savoir le service de cardiologie, service néphrologue et le service de l'infection qui nous ont sollicité pour le dosage de la GM sérique avec une forte demande émanant du service de cardiologie.

Pour les 14 patients un total de 17 prélèvements ont été analysés par les toxicologues.

Les résultats ont montré que 8 prélèvements ont un taux résiduelle de la GM  $<1$  donc ils sont dans les normes selon la fourchette thérapeutique de la GM. Tandis que 9 prélèvements ont un taux résiduelle de la GM  $>1$ .

Donc le suivi thérapeutique était une nécessité dans cette situation afin de réajuster la posologie.

Les patients qui ont eu un taux supérieur à la norme sont âgés entre 50-75ans. Donc le risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité est plus fréquent chez ces patients.

Le taux de GM était hors normes pour les hommes plus que les femmes, mais ça reste subjectif vu qu'il y avait que 3 femmes contre 11 hommes.

L'étude de corrélation entre la posologie et les taux de GM n'a montré aucune corrélation entre ces deux variables ( $r=0,15$ ) mais vu le manque d'information ces résultats vont être pris avec réserve. Ce qui était confirmé avec d'autre étude

Dans l'étude de Roger et al.[69], le coefficient de corrélation  $r = 0.48$ , Torkmani et al.[70], ( $r = 0.4$ ) ; donc il s'agit d'une faible corrélation mais on ne peut pas juger de manière crédible cette comparaison à cause d'un faible nombre de patients de notre étude (5 patients) par rapport aux autres études (16 patients pour Roger et al. et 44 patients pour S. Torkmani et al.)

Le dosage de GM pour un patient (P02) a révélé une concentration supérieure à 1 mg/l. Pour une posologie de 160 mg/j une gentamycémie de 3.6 mg/l était noté après quatre jours et en diminuant la posologie de moitié (80mg) le taux de GM était de 3.1 mg/l.

Malgré la réduction de dose la différence de concentration était juste de 0.5 mg/l malheureusement nous n'avons pas reçu un autre prélèvement pour vérifier l'élimination de ce produit mais en même temps on n'a pas des informations sur le bilan rénal pour pouvoir expliquer la lenteur d'élimination de ce produit malgré le changement de posologie.

En étudiant la variabilité interindividuelle pour deux patients recevant la même dose (120mg/j), le patient (P01) a donné une valeur de GM sérique  $< 0.3\text{mg/l}$  et pour le patient (P06) le taux de GM était de 0.81mg/l.

Cette différence peut être expliquée par la différence d'âge le premier patient est âgé de 25 ans alors que le deuxième de 80ans. Donc la fonction rénale est altérée pour ce dernier ce qui va ralentir l'élimination de cet antibiotique.

Les changements résultant de l'utilisation de la gentamicine, qui sont des indicateurs de lésions rénales, augmentation de la créatinine plasmatique et la présence de la  $\gamma$ -glutamyl transférase enzyme ( $\gamma$ -GT) dans l'urine peut être trouvé chez les sujets que la prend.

Mais dans notre étude rétrospective ce point n'était pas étudié.

En outre, la gentamicine et d'autres aminosides, peut provoquer des enzymuria, protéinurie, glycosurie, amino-acidurie ainsi que la réduction de la filtration glomérulaire et des troubles électrolytiques, tels que l'augmentation de l'excrétion fractionnelle de Na et K, et aucune information sur ses paramètres dans ces sujets.

Nous n'avons pas pu évaluer le taux de GM et l'effet de l'ototoxicité, mais Il ya plusieurs études qui sont intéressés à ce domaine

Robertson et coll. ont analysé la relation entre l'ototoxicité des médicaments et la SNHL à 4 ans chez des enfants ayant survécu à une insuffisance respiratoire néonatale sévère ( $n=81$ ). Une association entre la perte auditive et une thérapie prolongée ( $> 7$  jours) par un aminoglycoside a été prouvée, mais uniquement en cas de Co médication avec un diurétique de l'anse ( $p<0.001$ ), pas en monothérapie.

Fligor a analysé les données de 111 enfants ayant eu une EMCO, dont 29 ont développé une SNHL (diagnostiquée entre l'âge de 4 mois à 8 ans). Une durée de traitement par un aminoglycoside de 14 jours ou plus a été identifiée comme facteur associé au délai jusqu'à la présentation d'une SNHL. Une étude étude cas-contrôle avec 8 prématurés a également identifié la durée du traitement et la dose cumulatives. Gomme facteurs associés [68].

# CONCLUSION



Le but du traitement anti-infectieux est de choisir un médicament possédant une activité sélective contre le ou les agents pathogènes les plus probables, et le moins susceptible de provoquer des effets indésirables ou de favoriser la résistance.

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique qui, via le dosage de la concentration sérique et son interprétation en fonction de la situation clinique du patient, permet de maintenir une concentration adéquate du médicament et dans le cas des antibiotiques, contrôler leur sécurité et leur efficacité, en contribuant à optimiser les posologies et éviter la sélection des mutants résistants. Il permet aussi d'individualiser le traitement ce qui est principalement important dans le cas des Glycopeptides et Aminosides qui possèdent une grande toxicité et variabilité pharmacocinétique intra et inter-individuelles. Il est aussi indispensable, lors d'un STP, d'analyser la conformité des prescriptions jointes, afin de déceler d'éventuelles interactions médicamenteuses.

Notre travail porte sur la surveillance des concentrations sériques de la gentamicine dans le cadre d'un STP, réalisé sur un échantillon aléatoire de 14 patients hospitalisés au CHU Tlemcen

Le but de démontrer l'intérêt et l'importance de surveiller et d'adapter individuellement les posologies de ces antibiotiques potentiellement néphrotoxiques et ototoxiques chez les patients vulnérables de façon à maintenir les concentrations dans leurs fourchettes thérapeutique, permettant ainsi une optimisation du traitement antibiotique et une meilleur prise en charge du patient. Mais pour cela il faut une collaboration étroite entre les cliniciens et les analystes.



# REFERENCES BEBLIOGRAPHIQUES

- [1] **SEDRATI, A.** Etude de l'antibiorésistance des souches bactériennes à l'origine des infections infantiles à l'EPH d'Ouargla. **2014**, MEMOIRE MASTER ACADEMIQUE DU MICROBIOLOGIE APPLIQUEE.
- [2] **LOMBES, T.** Synthèse d'analogues d'aminoglycosides par voie chimique et ingénierie métabolique : Application à l'étude des ARN par RMN du fluor. **2012**, HAL .
- [3] **Mignaval, F ; Fontaine, b.P-A; Riché, A ; Nowak, C ; Cancel, D ; Lemaitre, F.** Prédiction a priori des concentrations en gentamicine au pic : utilisation d'un outil simple et pratique. **2010**, Pathologie Biologie 59 (2011) 79–82.
- [4] **ZAUGG, C.** Evaluation et Optimisation Du "Therapeutic Drug Néonatalogie. **2010** , Master of advance studies (Mas) en pharmacie hospitalière.
- [5] **Anonyme.** ÉTUDE DE LA NÉPHROTOXICITÉ INDUITE PAR L'ASSOCIATION MEDICAM ENTEUSE 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.).
- [6] **Rouas, C.** Etude des mécanismes mis en jeu lors d'une exposition à l'uranium appauvri sur le système de detoxification *in vivo* et *in vitro*. **2010** , THESE pour l'obtention du grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE PARIS XI.
- [7] **ZAOUÏ, 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.
- [8] **Anonyme.** gentamicine. **2004**, Elsevier 2004 .
- [9] **Anonyme .** FORMULAIRE NATIONAL DES MEDICAMENTS ESSENTIELS. **2007**, OMS .
- [10] **Anonyme.** Monographie de Gentamicin(e). **2016**, CORPORATION BAXTER Mississauga (Ontario) L5N 0C2.
- [12] **EZAITOUNI, F ; RHOU, H ; BENAMAR, L; OUZEDDOUN, N ; BAYAHYA, R; BALAFREJ, L.** REIN ET AMINOSIDES. **1999** , Médecine du Maghreb 1999 n°77.
- [13] **Anne-Lise ML POIRRIER.** Mécanismes et Thérapies des Surdités Neurosensorielles. **2010** , Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques.

[14]**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 .

[15]**Jehl ,F.** Dosage des antibiotiques :pourquoi, comment ?.**2006**, *Bactériologie médicale* .

[16]**Anonyme.** GENTAMICIN.**2005** , Datasheet.

[17]**Anonyme.**GOUTTES OPHTALMIQUES GARAMYCIN® À 0,3 %-GOUTTES OTIQUES GARAMYCIN® À 0,3 %(sulfate de gentamicine). **2013** , Merck Canada Inc.

[18]**DREYON-GAILLOT,A.**INDEX THERAPEUTIQUE EN HEPATOLOGIE DES CARNIVORES DOMESTIQUES.**2005**, THESE pour obtenir le grade de Docteur Vétérinaire.

[19]**Anonyme.**MISE AU POINT SUR LE BON USAGE DES AMINOSIDES ADMINISTRÉS PAR VOIE INJECTABLE :GENTAMICINE, TOBRAMYCINE, NÉTILMICINE, AMIKACINE.**2011**,Afssaps.

[20]**ROBERT ,D .**Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) : généralités, antibiotiques actifs, résistances acquises, et implication en pathologie communautaire illustrée par l'exemple des infections acquises au cours de la pratique sportive .**2013**, THESE pour le DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE.

[21]**Jeanmougin ,P ; Le Bel ,J.** Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante. **2014** , EMC - Traité de Médecine Akos.

[22]**FRANCOIS ,M.** ANTIBIOTHERAPIE DES ENDOCARDITES INFECTIEUSES A ENTEROCOQUES.**2014** , THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE.

[23]**Anonyme.**Les médicaments ototoxiques.**2014**, *6 millions de malentendants*.

[24]**MOISAN,A.** LES ANTIBACTÉRIENS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE DES CARNIVORES DOMESTIQUES : ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES DES ÉTUDIANTS ET DES VÉTÉRINAIRES ; PERSPECTIVES D'ÉVOLUTION.**2013**, THESE Pour le DOCTORAT VETERINAIRE.

[25]**Patel ,D;Gauthier,M** . Suivi Thérapeutique Pharmacologique.**2016** , UE3 – Pharmacologie.

[26] Pablinny Moreira,G ; Layse Nunes, A ; Lílian Fernanda ,P ; Ruy de Souza Lino,J ; José Realino,P ; Gustavo Rodrigues,P ; Carlos Henrique,X ; Patrícia Maria,F.Nephroprotective effect of Rudgea viburnoides (Cham.) Benth leaves on Gentamicin-Induced Nephrotoxicity in Rats. 2017, *Journal of Ethnopharmacology*.

[27]**Anonyme.** GENTAMICINE.2015 ,biomnis-PRECIS DE BIOPATHOLOGIE ANALYSES MEDICALES SPECIALISEES.

[28]**Monique,M;EYNARD ,J.C ;GRAFMEYER ,D ; R. MELEY ,R.**Evolution des méthodes de dosage des médicaments.2005.

[29]**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].

[30]**LALA BOUALI ,M ;BOUTAMINA ,Y ;KAOUECHE,O.** l'évaluation de l'intérêt du suivi thérapeutique des antibiotiques.Cas de la vancomycine et la gentamicine.2017 ;mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie.

# ANNEXE



## Fiche de Renseignements pour le Suivi Thérapeutique des Antibiotiques

Gentamicine                       Vancomycine

### Etablissement de soin

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

### Identification du patient

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

### Examen clinique et microbiologique

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

### Examens biologiques

#### - Bilan rénal

Urée :  
Créatine :  
Uricémie :

#### - Bilan hépatique

TGO/TGP :  
TG/Cholestérol :  
Bilirubine :

#### - FNS :

- Ionogramme :  
- Glycémie :  
- Audiogramme :

### Traitement

#### - Antibiotique :

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

#### - Traitement associé :

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

### Raison de la demande d'analyse

Manque d'efficacité       Risque de toxicité       Suspicion d'Interaction Mdct       Contrôle

### Prélèvement et résultat analytique

- Date du prélèvement : Le ..... / ..... / ..... Heure :
- Taux :  $C_{min}$  = .....  $C_{max}$  = .....





## Suivi Thérapeutique : Recommandations Préanalytiques « Gentamicine »

### Prélèvement

---

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

### Acheminement du prélèvement :

---

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

### Prétraitement et conservation préanalytique

---

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

### Délai maximal admissible avant analyse

---

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

## Résumé

La gentamicine est un antibiotique appartient à la famille de aminoglycoside ou aminoside utilisé pour les infections bactériennes à gram négatif. Elle est potentiellement néphrotoxique et ototoxique.

L'objectif de notre étude est d'optimiser la prise en charge des patients sous gentamycine hospitalisés au CHU Tlemcen par le suivie thérapeutique pharmacologie de cet antibiotique.

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive menée sur un échantillon aléatoire de 14 patients hospitalisés au niveau des services du CHU - TLEMEN recevant de la gentamicine en perfusion discontinue durant la période du 17/11/2015 au 30/05/2017.

Au total 17 prélèvements ont été analysé au niveau du service de médecine nucléaire CHU - TLEMEN unité de toxicologie.

Le sexe ratio de notre population est de 3.66, l'âge moyen est de 59 ans

Le dosage de la gentamycinémie a révélé que plus que la moitié des patients ont un taux supérieur à 1 mg/l avec un taux résiduel moyen de 2.94µg/ml.

A la lumière de ces résultats, on peut dire qu'il faut une collaboration étroite entre les cliniciens et les analystes pour surveiller et d'adapter individuellement les posologies de GM.

**Mots clés :** Gentamicine, suivie thérapeutique pharmacologique, collaboration.

## Abstract

The Gentamicin is an antibiotic belongs to the family of aminoglycoside used for bacterial infections to gram-negative bacteria. It is potentially nephrotoxic and ototoxic.

The objective of our study is to optimize the support for patients under gentamycin hospitalized at the CHU TLEMEN by the Therapeutic followed pharmacology of this antibiotic.

It is a study descriptive retrospective conducted on a random sample of 14 patients hospitalized at the level of the services of the Chu - TLEMEN receiving gentamicin in discontinuous infusion during the period of the 17/11/2015 to 30/05/2017.

A total of 17 samples have been analyzed at the level of the Nuclear Medicine Service Chu - TLEMEN Unit of Toxicology.

The sex ratio of our population is 3.66, the average age is 59 years

The metering of the gentamycinémie has revealed that more than half of the patients have a higher rate to 1 mg/L with a residual rate means of 2.94µg/ml.

In the light of these results, we can say that there must be a close collaboration between clinicians and analysts to monitor and adapt individually the dosages of GM.

**Key words:** Gentamicin, followed pharmacological therapeutic, collaboration.

## ملخص

ان جنتاميسين هو مضاد حيوي ينتمي الى اسرة امينوزيد يستخدم في الاصابات البكتيرية غرام سلبي. وقد تؤدي الى تاثير كلوي او سمعي.

والهدف من هذه الدراسة الامثل هو الرعاية للمرضى تحت جنتاميسين في تتبع العلاج الصيدلي لهذا المضاد الحيوي.

وهي دراسة وصفية اللاحق الذي اجرى على عينة عشوائية من 14 مريضاً في المستشفى على مستوى الخدمات CHU - TLEMEN يحصلون على جنتاميسين خلال الفترة من 2015/11/17 الى 2017/05/30.

17 عينة تم تحليلها في دائرة الطب النووي CHU - TLEMEN.

نسبة الجنس من السكان الى 3.66, متوسط العمر 59 سنة.

الى مزيج من جنتاميسيني كشفت ان اكثر من نصف المرضى الى نسبة اعلى من 1 مغ/بمعدل متوسط الباقية ب2.94µg/مليتر. وفي ضوء هذه النتائج, يمكن القول ان هناك حاجة الى التعاون الوثيق بين الاطباء والمحللون لرصد وتعديل فردية الكمية من جنتاميسين.

**الكلمات الدلالية:** جنتاميسين, التتبع العلاجي الصيدلي, بالتعاون.