

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
DR. B. BENZERDJEB - TLEMÇEN



وزارة التعليم العالي  
والبحث العلمي

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

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

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

THÈME :

*Intérêt du suivi thérapeutique et pharmacologique de la  
Vancomycine en période pédiatrique*

Présenté par : M<sup>lle</sup> Somia MEHIAOUI

*Soutenu le 09 Juin 2015*

**Le Jury**

**Président :** Docteur Nessrine ABOUREJEL

**Membres :** Docteur Nabil BORSALI

Docteur Nessrine SEDJELMACI

Docteur Ilham MOKHTARI

**Encadreur :** Professeur Mohammed Chems-eddine SMAHI

**Co-encadreur:** Docteur Sarah MASSEN

*Louange à ALLAH, Le Tout Puissant, qui m'a  
aidé à accomplir cet humble travail et à le mener  
à bon terme.*

# DÉDICACES

---

*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 près 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 frère Soufiane et à mes sœurs Hadjer et Marwa, je vous aime pour toujours.**

**À mes grands parents,** *merci pour votre amour, votre soutien inconditionnel durant mon cursus.*

**À mon fiancé Dr Mohammed Yassine LAOUFI,**

*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.*

# REMERCIEMENTS

---

*Mes sincères remerciements vont :*

***Au Président de mémoire  
Madame le Docteur Nessrine ABOUREJEL,  
Maitre assistante en Toxicologie***

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

*Je souligne en particulier votre aide pour le dosage de la vancomycine au sein du service de médecine nucléaire CHU Tlemcen. Merci pour votre disponibilité et vos conseils judicieux et surtout pour votre gentillesse.*

***Au directeur de mémoire,  
Monsieur le Professeur Mohammed Chems-eddine SMAHI,  
Professeur de Pédiatrie***

*Vous m'avez fait le grand honneur d'être le directeur de ce mémoire.*

*Je vous remercie pour votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.*

*Recevez l'expression de mon profond respect.*

***À Madame le Docteur Sarah MASSEN,  
Maitre assistante en Toxicologie***

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

***Au Juge,  
Madame le Docteur Nessrine SEDJELMACI,  
Maitre assistante en Toxicologie***

*Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites d'avoir siéger au sein de notre jury de mémoire.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma respectueuse admiration.*

**Au Juge,  
Monsieur le Docteur, Nabil BORSALI  
Maitre assistant en pharmacologie**

*Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de faire partie de mon jury de mémoire.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.*

**Au Juge,  
Madame le Docteur Ilham MOKHTARI  
Maitre assistante en pharmacie clinique**

*Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.*

*Je souhaite également exprimer ma profonde reconnaissance aux résidents et aux infirmiers du service de pédiatrie qui n'ont pas hésité à donner de leur temps pour m'aider.*

*Mes remerciements vont aussi,*

*À **Chahrazed, Rima et wafaà**, vous êtes mes sœurs et vous comptez énormément pour moi. Je vous remercie de tous les instants que vous avez partagés avec moi, que ce soit pour les choses sérieuses ou rigolotes.*

*Je vous souhaite tout le bonheur du monde et un avenir aussi brillant que vous le méritez. Je vous aime.*

*J'adresse mes salutations à mes amies de ma promotion ; **Amira, Yasmine, Hadjer, Yasmina, Hannane et Soumia** pour les agréables moments que nous avons partagés.*

*Sans oublier mes amies de longues dates qui sont proches ou plus lointains mais tout aussi proches dans mes pensées ; **Zahra, Ikram, Djawhar, Hayet, Asma, Khadidja, Rima**. Je pense à tout ce qu'on partage depuis des années. Vous m'avez encouragée tout au long de ces années d'études, merci !*



**« *La vérité de demain se nourrit de l'erreur d'hier* »**

*Extrait de Pilote de guerre, Antoine de Saint-Exupéry*

## LISTE DES FIGURES :

	Page
<b>Figure 1 :</b> Structure chimique de la vancomycine.	5
<b>Figure 2 :</b> Site d'action de la vancomycine sur le polymère (peptidoglycane) dans les parois des cellules bactériennes.	10
<b>Figure 3 :</b> ASIC=ASC/CMI	11
<b>Figure 4 :</b> Identification des sous-processus liés à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques par E-test.	22
<b>Figure 5 :</b> CMI des glycopeptides par la méthode d'E-test pour une souche de S.aureus hétéro-VIS.	22
<b>Figure 6 :</b> Répartition des concentrations résiduelles de la vancomycine.	45
<b>Figure 7 :</b> Répartition des concentrations maximales de la vancomycine.	45
<b>Figure 8 :</b> Corrélation entre les doses de la vancomycine et ses taux résiduels.	46
<b>Figure 9 :</b> Corrélation entre les doses de la vancomycine et ses pics sériques.	46
<b>Figure 10 :</b> Corrélation entre la clairance de la créatinine et les doses de la vancomycine.	49
<b>Figure 11 :</b> Corrélation entre la clairance de la créatinine et les taux résiduels de la vancomycine.	50
<b>Figure 12 :</b> Corrélation entre la clairance de la créatinine et les pics sériques de la vancomycine.	50

## LISTE DES TABLEAUX :

	Page
<b>Tableau 1 :</b> les voies d'administration de la vancomycine.	6
<b>Tableau 2 :</b> Diffusion de la vancomycine dans l'organisme.	7
<b>Tableau 3 :</b> La demi-vie d'élimination de la vancomycine.	7
<b>Tableau 4:</b> Posologie de la vancomycine : prématurés, nouveau-nés et enfants.	12
<b>Tableau 5 :</b> Clairance de la créatinine et dose de la vancomycine.	13
<b>Tableau 6 :</b> Surveillance de l'ototoxicité induite par la vancomycine.	16
<b>Tableau 7 :</b> Concentrations et diamètres critiques de la vancomycine (disques chargés à 30µg) recommandés par la CA-SFM pour les staphylocoques et les entérocoques.	23
<b>Tableau 8 :</b> Activité in vitro de la vancomycine.	25
<b>Tableau 9 :</b> Surveillance de la néphrotoxicité induite par la vancomycine.	31
<b>Tableau 10 :</b> Paramètres recommandés pour le suivi thérapeutique et pharmacologique de la vancomycine.	34
<b>Tableau 11 :</b> Caractéristiques de la population étudiée.	44
<b>Tableau 12 :</b> Posologies, fréquences et résultats de la vancomycine des patients	44
<b>Tableau13 :</b> Comparaison des résultats des taux plasmatique de la vancomycine par rapport aux intervalles thérapeutiques.	44
<b>Tableau14 :</b> Médicaments néphrotoxiques associés	45
<b>Tableau15 :</b> Résultats des paramètres biologiques des patients:	46
<b>Tableau 16 :</b> paramètres statistiques des valeurs biologiques des patients.	48
<b>Tableau 17 :</b> Créatinine, Clairance et taux plasmatiques de la vancomycine.	49

## LISTE DES ACRONYMES

<b>ALAT</b>	Alanine aminotransférase
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>ASAT</b>	Aspartate aminotransférase
<b>AUC</b>	Area Under the Curve
<b>CA-SFM</b>	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
<b>CHT</b>	Cholestérol
<b>Cl</b>	Chlore
<b>CRP</b>	C réactive-protéine
<b>Da</b>	Dalton
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DS</b>	Déviat ion standard
<b>Eq</b>	Equivalent
<b>GISA</b>	glycopeptide-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>Ht</b>	Hématocrite
<b>K</b>	Potassium
<b>Na</b>	Sodium
<b>NCCLS</b>	National Commitee for Clinical Laboratory Standard
<b>PM</b>	Poids moléculaire
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Résistante à la méticilline
<b>SD</b>	Déviat ion Standard
<b>TDM</b>	Therapeutic Drug Monitoring
<b>TG</b>	Triglycéride
<b>U</b>	Unité
<b>VISA</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> de sensibilité intermédiaire à la vancomycine

## TABLE DES MATIERES :

Liste des figures .....	i
Liste des tableaux .....	ii
Liste des acronymes .....	iii
Table des matières .....	v
<b>INTRODUCTION</b> .....	1
1. Contexte et problématique.....	2
2. Hypothèse de recherche et objectifs.....	3
<b>SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	4
1. VANCOMYCINE.....	5
1.1. Origine et propriétés physicochimiques.....	5
1.2. Propriétés pharmacocinétiques.....	6
1.2.2. Absorption.....	6
1.2.3. Distribution.....	6
1.2.4. Elimination .....	7
1.2.5. Facteurs influençant la pharmacocinétique.....	8
1.2.5.1. Clairance de la créatinine.....	8
1.2.5.2. Poids.....	8
1.2.5.3. Age .....	8
1.2.5.4. Insuffisance rénale.....	9
1.2.5.6. Autres facteurs.....	9
1.3. Propriétés pharmacodynamiques.....	9
1.3.1. Mécanisme d'action thérapeutique.....	9
1.3.2. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK-PD) de la vancomycine.....	10
1.3.3. Spectre antibactérien.....	11
1.4. Posologie et mode d'administration .....	11

1.4.1. Patients à fonction rénale normale.....	12
1.4.2. Patients à fonction rénale altérée.....	13
1.4.3. Administration Orale.....	13
1.5. Propriétés cliniques.....	14
1.5.1. Indications thérapeutiques.....	14
1.5.2. Contre-indications.....	15
1.6. Mises en garde spéciales et précautions particulières .....	15
1.6.1. Red man syndrome.....	15
1.6.2. Insuffisance rénale.....	15
1.6.3. Ototoxicité.....	16
1.6.4. Fonctions hématologiques.....	17
1.6.5. Utilisation en pédiatrie.....	17
1.6.6. Grossesse et lactation.....	18
1.6.6.1. Grossesse.....	18
1.6.6.2. Lactation.....	18
1.7. Interactions médicamenteuses.....	18
1.7.1. Interactions Souhaitées.....	18
1.7.2. Interactions indésirables.....	19
1.8. Administration.....	19
2. Mesure de la sensibilité aux antibiotiques.....	20
2.1. Concentration minimale inhibitrice.....	20
2.1.1. Méthodes de mesure.....	20
2.1.1.1. Dilution en milieu solide (en gélose) .....	20
2.1.1.2. Dilution en milieu liquide.....	21
2.1.1.3. Diffusion en milieu solide E-test.....	21
2.1.2. Interprétation des résultats : catégorisation des souches S, I, R.....	23
2.1.3. Antibiogramme par diffusion en gélose (méthode de disque) .....	24

2.1.4. CMI50 et CMI90.....	25
2.2. Effet bactéricide des antibiotiques.....	26
2.2.1. CMB.....	26
2.2.2. Cinétique de bactéricidie.....	27
2.2.3. Etude de pouvoir bactéricide du sérum.....	27
2.3. Etudes des associations d'antibiotiques.....	27
2.3.1. Méthode en point fixe.....	28
2.3.2. Méthode cinétique.....	28
3. Néphrotoxicité médicamenteuse.....	29
3.1. Facteurs de risque.....	29
3.1.1. Facteurs de risque de néphrotoxicité liés aux médicaments.....	29
3.1.2. Facteurs de risque de néphrotoxicité liés aux patients.....	30
3.2. Néphrotoxicité de la vancomycine .....	30
3.2.1. Mécanisme d'action toxique.....	31
3.2.2. Incidence.....	32
3.2.2.1. En monothérapie.....	32
3.2.2.2. En association.....	32
3.2.3. Concentration sérique et néphrotoxicité (dose-effet).....	33
4. Suivi thérapeutique et pharmacologique de la vancomycine.....	33
4.1. Utilité de la mesure de la concentration résiduelle.....	35
4.2. Concentration résiduelle cible.....	35
4.3. Prédiction des concentrations résiduelles.....	37
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>38</b>
1. Population de l'étude.....	39
1.1. Sujets .....	39
1.1.2. Critères d'inclusion.....	39
1.1.3. Critères d'exclusion.....	39

3.2.3. Critères de jugement.....	39
1.2 Considérations éthiques .....	39
2. Procédures.....	40
2.1. Questionnaire .....	40
2.2. Prélèvements sanguins et analyses .....	40
2.2.1. Les prélèvements .....	40
2.2.2. Méthodes de dosage .....	40
2.2.2.1. Taux plasmatiques de la vancomycine .....	40
2.2.2.2. Hémogramme .....	41
2.2.2.3. Dosage des paramètres biochimiques .....	41
2.2.3. Cutt-offs retenus-seuil de positivité.....	41
3. Analyse et exploitation des données.....	41
<b>RESULTATS</b> .....	43
1. Caractéristiques de la population d'étude.....	44
2. Vancomycinémie.....	45
2.1. Posologies, fréquences d'administration et résultats de dosage.....	45
2.2. Répartition des résultats.....	46
2.3. Corrélation de la relation entre les doses de la vancomycine et ses taux plasmatiques .....	47
3. Médicaments néphrotoxiques associés.....	47
4. Analyses microbiologiques.....	48
5. Résultats des paramètres biologiques des patients.....	48
6. Corrélation de la relation entre la clairance de la créatinine et les taux plasmatiques de la vancomycine .....	49
<b>DISCUSSION</b> .....	51
1. Limites de l'étude.....	52
2. Adéquation des doses de la vancomycine.....	52
3. Evaluation de la néphrotoxicité.....	53



<b>CONCLUSION</b> .....	55
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	57
<b>ANNEXES</b> .....	65

# INTRODUCTION

---

## 1. CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE :

L'atteinte rénale consécutive à l'administration d'un médicament est une situation fréquente en pratique clinique. Il s'agit d'un évènement grave qui est associé à une morbidité et une mortalité importantes.

Du fait de sa riche vascularisation (25 % du débit cardiaque), le rein est en effet un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme

(Karie S *et al*, 2010).

Parmi les médicaments qui provoquent une néphrotoxicité, les glycopeptides qui sont une famille originale d'antibiotiques dont les deux représentants utilisés actuellement sont la vancomycine et la teicoplanine. Ils sont actifs sur les bactéries à Gram positif, dont les staphylocoques méticillino-résistants ou les entérocoques résistants aux aminopénicillines.

La vancomycine est le glycopeptide à privilégier en première intention pour un traitement hospitalier. Chez les bactéries à Gram positif, elle agit au niveau du peptidoglycane de la paroi bactérienne en provoquant un arrêt de sa synthèse et de la croissance bactérienne. Cette activité bactéricide est lente. Elle est inactive sur les bactéries à Gram négatif dont la paroi est pauvre en peptidoglycane (Henard S et Rabaud C, 2012).

La vancomycine n'est pas absorbée par voie orale, elle est administrée par voie intraveineuse en perfusion continue ou discontinue, dans le traitement des infections systémiques.

En raison de son activité bactéricide temps-dépendante, l'administration de la vancomycine en perfusion continue semble mieux adaptée pour atteindre et maintenir des concentrations plasmatiques optimales.

Une attention particulière est nécessaire lors des traitements par vancomycine chez l'enfant, le nourrisson et le nouveau-né qui présenteraient un risque plus important. (Zegbeh H *et al*, 2011).

L'émergence de souches de moindre sensibilité à la vancomycine (Taieb F *et al*, 2010) pousse parfois les cliniciens à augmenter les doses ; pouvant ainsi majorant le risque de néphrotoxicité.

## **2. HYPOTHESE DE RECHERCHE ET OBJECTIFS :**

En raison de la marge thérapeutique étroite de la vancomycine (Levine DP, 2006), (Okamoto G *et al*, 2007) un monitoring de la fonction rénale et de vancomycinémie nous semblent indispensables (Marsot A *et al*, 2012). En d'autres termes, notre hypothèse de travail est que le suivi thérapeutique et pharmacologique de la vancomycine (therapeutic drug monitoring : TDM) devrait faire partie du suivi en routine des enfants traités par la vancomycine (Rybak M *et al*, 2009).

Le but de notre travail est la surveillance et l'évaluation de la fonction rénale chez les nourrissons et les enfants qui sont sous vancomycine en administrant les posologies recommandées.

Nos objectifs étant de :

- Surveiller et évaluer la fonction rénale chez les nourrissons et les enfants recevant la vancomycine.
- Corréler la relation entre les doses thérapeutiques de la vancomycine et ses taux plasmatiques.
- Corréler la relation entre les taux plasmatiques de la vancomycine et la clairance de la créatinine.

# SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

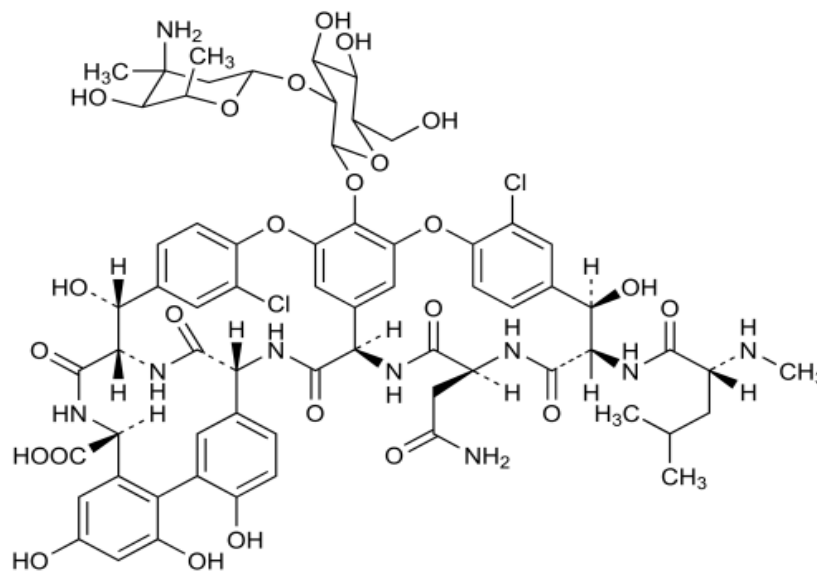
---

## 1. VANCOMYCINE :

### 1.1. Origine et propriétés physicochimiques :

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides, elle a été découverte en 1956 par *Eli Lilly* à partir d'une culture de *Streptomyces Orientalis*. Cette culture de bactéries a été obtenue à partir d'un échantillon de terre de la jungle de Bornéo. Le produit naturel purifié a montré des propriétés létales contre de nombreuses souches de bactéries Gram-positives et a été nommé « **Vancomycine** » de l'anglais « to vanquish » qui signifie **vaincre** (Broutin, 2005).

La vancomycine ( $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$ , PM 1485,73 Da) est un glycopeptide tricyclique dichloré possédant une chaîne heptapeptidique comportant cinq cycles aromatiques (partie active de la molécule), à laquelle est fixé un disaccharide composé de glucose et de vancosamine (Mahri S et Nebbali N, 2012).



**Figure 1: Structure chimique de la vancomycine** (Moffat AC *et al*, 2004)

La vancomycine est présente sous une poudre blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool. Elle a 6 pKa (2,18 - 7,75 - 8,89 - 9,59 - 10,4 - 12). Son activité est maximale en pH alcalin. A température élevée : le chlorhydrate de vancomycine se transforme en un produit de dégradation sans activité antibactérienne appelé CDP-1 (vancomycin Crystallin Dégradation Product) (Meley, 2000).

## 1.2. Propriétés pharmacocinétiques:

### 1.2.1. Absorption :

Après administration orale, la vancomycine n'est que très faiblement absorbée. Elle est administrée par voie intraveineuse pour le traitement des infections systémiques. La solution à un pH 3.5 ce qui exclut l'administration intramusculaire. (Meley, 2000)

La vancomycine est le glycopeptide à privilégier en première intention pour un traitement hospitalier (Henard S et Rabaud C, 2012).

**Tableau 1 : les voies d'administration de la vancomycine** (Henard S et Rabaud C, 2012).

Absorption digestive	Négligeable
Voie i.v directe	0
Voie i.m	0
Vois s.c	0
Perfusion	+
i.v : intraveineuse ; i.m : intramusculaire ; s.c : sous-cutanée	

Environ 60% d'une dose intrapéritonéale de vancomycine administrée pendant une dialyse péritonéale passent dans la circulation sanguine en 6 heures.

Après administration orale de doses répétées, des concentrations sériques non négligeables ont été observées chez quelques patients traités pour une colite pseudomembraneuse active induite par *Clostridium difficile* (vancomycine).

### 1.2.2. Distribution :

Le coefficient de distribution varie entre 0,3 et 0,43 l/kg. Chez l'homme, la liaison de la vancomycine aux protéines plasmatiques est d'environ 55% (mesures réalisées par ultrafiltration à une concentration sérique de 10 mg/l à 100 mg/l).

La vancomycine répond à un modèle pharmacocinétique à trois compartiments : (Meley, 2000).

- Une phase de distribution rapide ( $t_{1/2} = 7$  à 15 minutes).
- Une phase de distribution lente avec une demi-vie de 30 minutes à 1 heure.

- Une phase de distribution lente avec une demi-vie de 6 à 8 heures.

**Tableau 2: Diffusion de la vancomycine dans l'organisme** (Tazi A et Bricaire F, 2007)

	LCR	Urine	Bile	Os	Prostate	Poumons
Vancomycine	+	++	+	+		++
+ : diffusion moyenne ; ++ : diffusion bonne						

La vancomycine ne diffuse pas réellement à travers les méninges normales vers le liquide céphalorachidien, mais lorsque les méninges sont inflammées, la vancomycine diffuse par contre dans le LCR (vancomycine).

### 1.2.3. Elimination :

La demi-vie d'élimination plasmatique de la vancomycine est de 4 à 6 heures chez les sujets à fonction rénale normale. Au cours des 24 premières heures, environ 75% de la dose administrée sont éliminés dans l'urine par filtration glomérulaire.

La clairance plasmatique moyenne est d'environ 0,058 L/kg/heure et la clairance rénale moyenne est d'environ 0,048 L/kg/heure.

La vancomycine n'est apparemment pas métabolisée.

Bien que la vancomycine ne soit pas éliminée par l'hémodialyse ni la dialyse péritonéale, il y a eu quelques rapports faisant état d'une amélioration de la clairance de la vancomycine lors d'hémoperfusion et hémofiltration. (vancomycine).

**Tableau 3: La demi –vie d'élimination de la vancomycine** (Taketomo CK *et al*, 2011).

	La demi-vie (heure)
Prématuré	10
Nouveau-né	7
Nourrisson	4
Enfant	2-3
Adolescent-Adulte	5-8



#### **1.2.4. Facteurs influençant la pharmacocinétique :**

Certains facteurs physiologiques ou physiopathologiques sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique de la vancomycine .Ces facteurs sont responsables de la variabilité interindividuelle et intra-individuelle qu'il faut prendre en compte dans l'adaptation individuelle des posologies (Glatard A, 2013).

##### **1.2.4.1 Clairance de la créatinine :**

La clairance de la créatinine explique en partie la variabilité de la clairance de la vancomycine (Thomson AH *et al*, 2009). Une revue de la littérature de 25 modèles pharmacocinétiques de population de la vancomycine réalisés sur des populations de nouveau-nés, d'adultes ou de patients âgés rapporte que la clairance de la créatinine explique 20 à 30 % de la variabilité interindividuelle de la clairance de la vancomycine (Marsot A *et al*, 2012).

##### **1.2.4.2 Poids :**

La revue de la littérature citée précédemment rapporte que le poids explique 10 à 20 % de la variabilité interindividuelle du volume de distribution (Marsot A *et al*, 2012).Chez l'obèse, la demi-vie d'élimination est plus rapide (Meley, 2000).

##### **1.2.4.3 Age :**

La variabilité interindividuelle de la clairance de la vancomycine diminue de 10 % lorsque l'âge est introduit dans le modèle pharmacocinétique (Marsot A *et al*, 2012).

Les sujets âgés présentent une demi-vie augmentée et plus dispersée, d'où l'intérêt du suivi thérapeutique (Lacarelle *et al*, 2003). Cependant, on constate une diminution de la clairance de la vancomycine et de la demi-vie d'élimination (Meley, 2000).

Les enfants éliminent la vancomycine deux fois plus vite que les adultes (Meley, 2000).Les nouveau-nés présentent une demi-vie d'élimination légèrement plus longue que celle des enfants, probablement par immaturité de leur fonction rénale (Lacarelle *et al*, 2003).

#### **1.2.4.4 Insuffisance rénale :**

Au stade d'insuffisance rénale terminale, la demi-vie d'élimination peut atteindre des valeurs de 8-9 jours (Meley, 2000), donc, il y a un risque d'accumulation par retard d'élimination nécessitant un suivi thérapeutique. La surveillance rénale est indispensable (Lacarelle et al, 2003).

D'une manière générale, on surveille la fonction auditive lorsque la clairance de la créatinine est  $< 5$  ml/minute (Lacarelle *et al*, 2003).

#### **1.2.4.5 Autres facteurs :**

Le sexe n'a pas d'influence sur les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine (Marsot A et al, 2012).

La clairance non rénale ne semble pas prendre part à la variabilité de la clairance de la vancomycine (Yasuhara M et al, 1998).

Chez les grands brûlés, il est souvent nécessaire d'augmenter les doses, sous contrôle des taux plasmatiques (Lacarelle et al, 2003).

### **1.3. Propriétés pharmacodynamiques:**

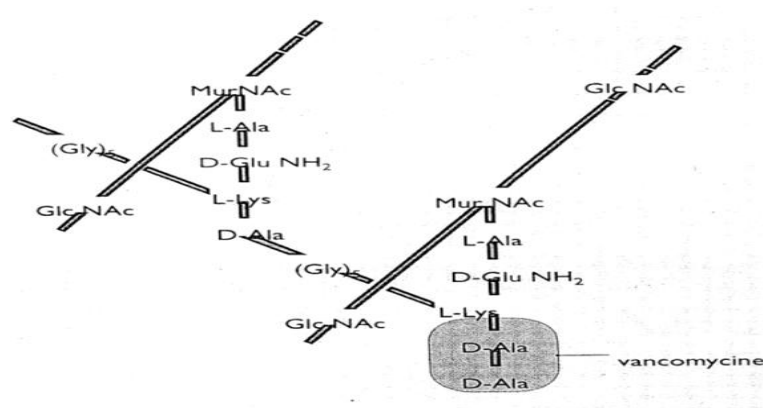
#### **1.3.1. Mécanisme d'action thérapeutique :**

L'activité bactéricide de la vancomycine repose en premier lieu sur une inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. En outre, la vancomycine affecte la perméabilité de la membrane cellulaire bactérienne, tout en bloquant également la synthèse de l'ARN (vancomycine).

Cette bactéricidie est temps-dépendante c'est-à-dire que l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition pendant lequel la concentration est supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) (Glatard A, 2013).

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

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



**Figure 2 : Site d'action de la vancomycine sur le polymère (peptidoglycane) dans les parois des cellules bactériennes (Clive et Page, 1999).**

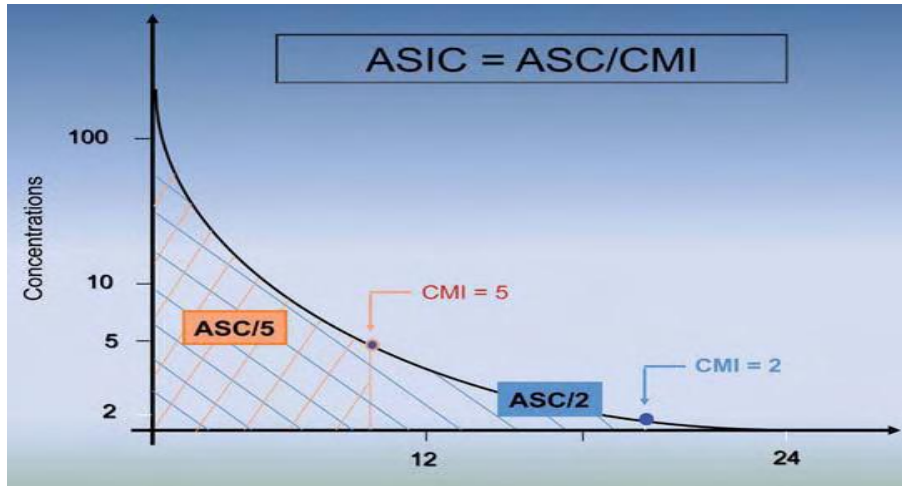
### 1.3.2. Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK-PD) de la vancomycine :

**ASIC (AUC des Anglo-Saxons) :** Il s'agit du rapport de l'aire sous la courbe des concentrations sériques, calculée sur 24 h, divisée par la CMI. Meilleur paramètre prédictif de l'efficacité clinique.

- ✓  $ASC_{24h}/CMI > 350$  associée avec succès clinique.
- ✓  $ASC_{24h}/CMI > 400$  avec une éradication bactérienne plus rapide chez pts ayant une pneumonie à *Staphylococcus aureus*.
- ✓  $ASC_{24h} /CMI \geq 250$  pour prévenir l'émergence de mutants R.

ASC<sub>24 h</sub> proportionnelle à la dose quotidienne totale de vancomycine et inversement proportionnelle à la clairance de la créatinine (ClCr), indépendamment d'une administration continue ou intermittente.

Si taux de 25-30 mg/l = AUC/CMI de 600 à 700 : toxicité rénale. (Sakoulas G et al, 2003), (Sakoulas G et al, 2006), (Tsuji BT et al, 2007)



**Figure 3 : ASIC=ASC/CMI** (Jehla F et Koebel, 2011)

La surface sous la courbe à considérer pour le calcul est celle obtenue par les concentrations supérieures à la CMI. Dans le cas présenté, il s'agit d'une seule administration par 24 h. Le principe du calcul reste le même pour 2, 3, ou plus administrations par 24 h.

**1.3.3. Spectre antibactérien:** (vancomycine)

Staphylocoques	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> Staphylocoque à coagulase négative méti-R Staphylocoque à coagulase négative méti-S
Streptocoques	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
les entérocoques	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Clostridium difficile</i>	
Pneumocoques	
<i>Listeria</i>	

**1.4. Posologie et mode d'administration :** (vancomycine)

Le mode d'administration à préférer est la perfusion intermittente.

Il peut se produire des effets secondaires liés à la perfusion. Ils sont liés à la concentration et à la vitesse de perfusion.

**1.4.1. Patients à fonction rénale normale :**

## ✓ Enfants :

La dose intraveineuse de vancomycine habituelle est de 10 mg/kg de poids corporel toutes les 6 heures. Chaque dose doit être administrée sur une période d'**au moins** 60 minutes.

## ✓ Nourrissons et nouveau-nés :

Chez les nourrissons et les nouveau-nés, la dose intraveineuse quotidienne totale peut être plus faible. Une dose initiale de 15 mg/kg est suggérée, suivie de doses de 10 mg/kg toutes les 12 heures pendant la première semaine de vie et ensuite toutes les 8 heures jusqu'à l'âge d'un mois. Chaque dose doit être administrée sur une période d'**au moins 60 minutes**. Un contrôle strict des taux sériques peut s'avérer nécessaire.

**Tableau 4 : Posologie de la vancomycine : prématurés, nouveau-nés et enfants** (Taketomo CK *et al*, 2011).

<b>Prématuré et nouveau-né</b>		
<b>Age gestationnel (semaines)</b>	<b>Dose (mg/kg/dose)</b>	<b>Intervalle (heures)</b>
≤ 27	15	24
27-34	15	8
35-42	15	12
≥ 43	15	8

<b>Enfant 1 mois-18 ans</b>		
<b>Situation clinique</b>	<b>Dose (mg/kg/dose)</b>	<b>Intervalle (heures)</b>
Infection modérée	10 (max 500mg/dose)	6
Infection de SNC	15	6
Infection sévère	15	6
<b>Insuffisance rénale Cl<sub>créatinine</sub></b>		
30-50 ml/min	10	12
10-20 ml/min	10	18-24
≤ 10 ml/min, hémodialyse	10	Donner une dose puis selon le taux

**1.4.2. Patients à fonction rénale altérée :** (vancomycine)

Chez la plupart des patients à fonction rénale altérée, la dose peut être calculée sur base du tableau suivant si la clairance de la créatinine peut être mesurée ou estimée.

La dose journalière de Vancomycine exprimée en mg est égale à environ 15 fois la vitesse de filtration glomérulaire exprimée en ml/min.

**Tableau 5 : Clairance de la créatinine et dose de la vancomycine** (vancomycine)

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose de vancomycine (mg/24 heure)
100	1.545
90	1.390
80	1.235
70	1.080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

**1.4.3. Administration orale :** (vancomycine)

La dose normale chez l'enfant est de 40 mg/kg de poids corporel par jour en 3 ou 4 prises égales. La dose journalière totale ne doit pas dépasser 2 g.

La dose adéquate peut être diluée dans 30 ml d'eau et bue par le patient. La solution peut être administrée par sonde nasogastrique.

Des sirops aromatisants courants peuvent être ajoutés à la solution pour en améliorer le goût.

**1.5. Propriétés cliniques :****1.5.1. Indications thérapeutiques :**

La vancomycine est indiquée en cas d'infections graves dues à des staphylocoques résistants à la méticilline. Elle est aussi indiquée en cas d'infections staphylococciques

sévères chez des patients allergiques à la pénicilline ou chez des patients qui n'ont pas répondu à un traitement par pénicillines ou par céphalosporines.

En cas d'allergie à la pénicilline, la vancomycine est efficace, seule ou combinée à un aminoside, en cas d'endocardite à *S. viridans* ou *S. bovis*.

En cas d'endocardite à entérocoques (par ex., *S. faecalis*), la vancomycine n'est efficace que si elle est combinée à un aminoside.

La vancomycine s'est avérée efficace dans le traitement de l'endocardite à staphylocoques et l'endocardite à diphtéroïdes. Son efficacité a également été documentée dans d'autres infections: septicémie, infections osseuses, infections des voies respiratoires inférieures, de la peau et des tissus mous.

En cas d'infections staphylococciques localisées et purulentes, la vancomycine peut être utilisée comme adjuvant à un traitement chirurgical adéquat.

La vancomycine est utilisée en combinaison avec la rifampicine, un aminoglycoside ou les deux pour le traitement de l'endocardite à *S. epidermidis* ou à diphtéroïdes survenant peu après une prothèse valvulaire.

Bien qu'aucune étude clinique n'ait été réalisée, la vancomycine a été proposée par l'American Heart Association et l'American Dental Association comme prophylaxie de l'endocardite bactérienne chez les patients allergiques à la pénicilline ou chez les patients atteints d'une valvulopathie congénitale, rhumatismale ou autre.

La vancomycine peut être administrée seule ou en association avec l'érythromycine lorsque ces patients doivent subir une intervention dentaire ou chirurgicale au niveau des voies respiratoires supérieures.

La forme parentérale peut être administrée par voie orale pour le traitement de l'entéocolite staphylococcique et de la colite pseudomembraneuse à *C. difficile*, associée à un traitement antibiotique.

La vancomycine orale n'est pas efficace pour le traitement d'autres types d'infections. (vancomycine).

### **1.5.2. Contre-indications :**

La vancomycine est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à cet antibiotique.

### **1.6. Mises en garde spéciales et précautions particulières : (vancomycine)**

*" L'injection de vancomycine en bolus peut provoquer une hypotension grave pouvant aller jusqu'au choc et, exceptionnellement, jusqu'à l'arrêt cardiaque.*

*La solution de vancomycine doit être administrée sur une période d'au moins 60 minutes afin d'éviter des réactions liées à une perfusion rapide. Ces réactions disparaissent habituellement à l'arrêt de la perfusion"*

#### **1.6.1. Red man syndrome :**

Lors de l'administration, si le débit de perfusion est élevé, un *red man syndrome* peut être observé (Levine DP, 2006), (Okamoto G *et al*, 2007).

*red-neck syndrome* connu aussi sous le nom de *red-man syndrome* surviendrait chez plus de 47 % des patients. Il est dû à une libération d'histamine à la suite d'une administration IV rapide des doses élevées (Davani S *et al*, 2002) (plus de 500 mg en moins de 30 minutes).

Cet effet indésirable apparaît 4 à 10 minutes après le début de la perfusion. Il est caractérisé par un flush et un rash cutané de type érythémateux touchant le visage, le cou et la partie supérieure du tronc.

#### **1.6.2. Insuffisance rénale :**

La vancomycine doit être administrée avec prudence aux patients dont la fonction rénale est à la limite inférieure de la normale ou aux patients âgés parce que le risque de toxicité est nettement augmenté par la persistance de taux sériques élevés.

Chez le rat, l'insuffisance rénale qui s'était produite après l'administration de vancomycine seule, ne s'est pas aggravée lors de l'administration de vancomycine combinée à un diurétique de l'anse. Lorsqu'on traite des patients présentant des troubles de la fonction rénale ou des patients recevant un traitement concomitant par aminoglycoside, la fonction rénale doit être étroitement surveillée et la dose adéquate doit être déterminée avec un soin particulier pour limiter au minimum le risque de néphrotoxicité.



### 1.6.3. Ototoxicité :

La perte d'audition induite par la vancomycine est controversée. Cet effet n'a pas été démontré chez l'animal. Les premières études ont attribué l'ototoxicité aux impuretés ou à d'autres agents ototoxiques co-administrés avec la vancomycine tels que les aminosides, la kanamycine et la streptomycine qui peuvent avoir une toxicité additive ou synergique lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec la vancomycine (Rybak *et al*, 2009).

Le véritable risque d'ototoxicité est faible en absence de facteurs de risques surajoutés (traitement concomitant avec des agents ototoxiques) (Meley, 2000). Le mécanisme n'est encore bien élucidé, mais comme pour les aminosides, ils lèsent d'abord les cellules ciliées externes avant de s'attaquer aux cellules internes (Meley, 2000).

La surveillance des niveaux sériques de vancomycine afin de prévenir l'ototoxicité n'est pas recommandée car cette toxicité est rarement associée à une monothérapie et n'est pas corrélée avec les concentrations sériques de vancomycine. La surveillance peut être plus judicieuse lorsque d'autres agents ototoxiques, tels que les aminosides, sont co-administrés avec la vancomycine (Mahri S et Nebbali N, 2012).

**Tableau 6 : Surveillance de l'ototoxicité induite par la vancomycine** (Rybak M et al, 2009)

Variable	Recommandation
<b>Critères de surveillance</b>	<p>La surveillance de l'ototoxicité n'est pas recommandée pour les patients recevant une monothérapie à la vancomycine.</p> <p>La surveillance devrait être envisagée chez les patients recevant d'autres agents ototoxiques, tels que les aminosides.</p>

### 1.6.4. Fonction hématologique :

Des cas réversibles de neutropénie ont été rapportés chez des patients traités par vancomycine. Chez les patients recevant un traitement prolongé par vancomycine ou un traitement concomitant par d'autres substances qui peuvent induire une neutropénie, il faut compter régulièrement le nombre de leucocytes (vancomycine).

Un cas de thrombopénie a été rapporté chez un homme de 50 ans, allergique aux pénicillines, ayant reçu de la vancomycine en prophylaxie d'une chirurgie de

remplacement de valve mitrale. La thrombopénie était à 13 G/L au quatrième jour de traitement. Le nombre de plaquettes est revenu à la normale à l'arrêt de la vancomycine (Marraffa J *et al*, 2003).

Autres effets secondaires peuvent être remarqués :

La vancomycine est irritante pour les tissus et doit être administrée correctement par voie intraveineuse. L'injection intramusculaire ou un épanchement accidentel de vancomycine induisent une douleur, une sensibilité et une nécrose.

Une thrombophlébite peut se produire. Sa fréquence et sa gravité peuvent être limitées à un minimum en administrant lentement une solution faiblement concentrée (2,5 à 5 g/l) et en alternant les sites d'administration.

L'utilisation prolongée de vancomycine peut entraîner la prolifération de microorganismes non sensibles. Si une surinfection se produit pendant le traitement, il faut prendre les mesures appropriées.

Tous les antibiotiques connus peuvent provoquer une colite pseudomembraneuse à *C. difficile*. Des cas semblables avec culture et test de toxine positifs ont été décrits en association à une monothérapie par vancomycine intraveineuse.

#### **1.6.5. Utilisation en pédiatrie :**

Chez les prématurés et les nourrissons, il peut être utile de confirmer la concentration sérique de vancomycine souhaitée.

L'administration concomitante de vancomycine et d'anesthésiques s'accompagne d'érythème et de rougeur tels ceux qui sont induits par l'histamine chez les enfants.

#### **1.6.6 Grossesse et lactation :**

##### **1.6.6.1. Grossesse :**

Des études tératologiques ont été réalisées chez le rat à des doses égales à 5 fois la dose thérapeutique. On n'a constaté aucune lésion foetale imputable à la vancomycine ni aucun effet préjudiciable sur la grossesse ou le développement péri- et post-natal. Comme les études de reproduction réalisées chez l'animal n'ont pas toujours une valeur prédictive pour la réponse chez l'homme, la vancomycine ne peut être administrée à des patientes enceintes qu'en cas d'absolue nécessité.

On ne connaît pas l'effet de la vancomycine sur la capacité reproductive. L'ototoxicité et la néphrotoxicité potentielles ont été évaluées chez des enfants dont la mère avait reçu de la vancomycine pendant la grossesse. La vancomycine a été retrouvée dans le sang du cordon ombilical. On n'a pas constaté de diminution de l'ouïe ni de modification de la fonction rénale qui aient pu être attribuées à la vancomycine. Néanmoins, le nombre de cas repris dans cette étude était limité et ne permet pas de déterminer si la vancomycine est foetotoxique (vancomycine).

#### **1.6.6.2. Lactation :**

La vancomycine est excrétée dans le lait maternel. En raison de ses effets secondaires potentiels, il faut être prudent lorsqu'on administre de la vancomycine à une mère qui allaite et en fonction des impératifs cliniques.

### **1.7. Interactions médicamenteuses:**

#### **1.7.1. Interactions souhaitées :**

La combinaison de vancomycine et d'un aminoglycoside agit de manière synergique sur de souches nombreuses de *S. aureus*, de streptocoques et de *Streptococcus sp* (groupe viridans).

La combinaison de vancomycine et de rifampicine agit de manière partiellement synergique sur certaines souches de *S. aureus* et de manière synergique sur *S. epidermidis*.

Un test de synergie est utile parce que la combinaison de vancomycine et d'une céphalosporine peut avoir un effet antagoniste sur certaines souches de *S. epidermidis*; la combinaison de vancomycine et de rifampicine peut avoir un effet antagoniste sur certaines souches de *S. aureus*.

La vancomycine est efficace, seule ou combinée à un aminoside, en cas d'endocardite à *S. viridans* ou à *S. bovis*. En cas d'endocardite à entérocoque (par ex., *S. faecalis*), la vancomycine ne sera efficace qu'en association avec un aminoglycoside.

#### **1.7.2. Interactions indésirables :**

La vancomycine en solution à un faible pH qui peut provoquer une instabilité physique d'autres substances. Les produits médicamenteux à usage parentéral doivent

être inspectés visuellement avant l'administration, lorsque la solution ou le récipient le permettent, pour voir s'il n'y a rien de particulier tel qu'une modification de coloration.

### **1.8. Administration :**

Une étude a montré qu'il n'y avait pas de différence d'efficacité thérapeutique entre un traitement continu et un traitement discontinu (Moise-Broder PA *et al*, 2004).

Une étude multicentrique, randomisée conduite chez 58 patients ayant reçu un traitement discontinu (groupe A) et 61 patients ayant reçu un traitement continu (groupe B) a montré que la réponse clinique et biologique n'était pas différente dans les deux groupes. Le nombre d'échecs thérapeutiques dans les deux groupes ne différait pas significativement (onze et treize respectivement). La créatininémie a augmenté par rapport au début du traitement de manière non significative dans les deux groupes. Une néphrotoxicité est apparue chez onze patients du groupe A (19 %) et dix patients du groupe B (16 %), cette différence n'était pas significative ( $p = 0.64$ ) (Wysocki M *et al*, 2001).

## **2. MESURE DE LA SENSIBILITE AUX ANTIBIOTIQUES :**

L'activité des antibiotiques sur les bactéries rencontrée en pathologie est évaluée in vitro. L'effet bactériostatique est évalué par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Les méthodes de référence sont des méthodes de dilution en gélose ou en milieu liquide. En pratique courante, la sensibilité aux antibiotiques est étudiée par des méthodes de diffusion en milieu solide comme l'antibiogramme ou par des techniques automatisées (Huet C, 2007).

La concentration minimale bactéricide (CMB) rend compte de l'effet bactéricide des antibiotiques. Il est cependant préférable d'étudier la bactéricidie de manière cinétique en fonction du temps. Les principes de ces différentes méthodes peuvent aussi être utilisés pour l'étude d'associations d'antibiotiques (Huet C, 2007).

### **2.1. Concentration minimale inhibitrice CMI :**

C'est le test le plus utilisé pour évaluer in vitro l'activité d'un antibiotique sur une bactérie. La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable d'inhiber

toute croissance visible de la souche bactérienne étudiée (bactériostase) exprimée en mg/L ou µg/ml (Soussy CJ *et al*, 2000).

### **2.1.1. Méthodes de mesure :**

#### **2.1.1.1. Dilution en milieu solide (méthode de dilution en gélose) :**

C'est la méthode de référence en France (CA-SFM). Elle consiste à incorporer des quantités croissantes de l'antibiotique dans la gélose coulée en boîte de Pitri, réalisant une gamme de concentrations en progression géométrique de raison 2. Les souches bactériennes sont ensemencées en strie ou en spot à l'aide d'un enseigneur multiple de type Steers (inoculum de  $10^4$  bactéries par spot). La lecture se fait à 18 et 24 heures (*Clin Microbiol Infect*, 1996).

#### **2.1.1.2. Dilution en milieu liquide :**

C'est la méthode de référence du NCCLS, à côté de la méthode de dilution en gélose. La gamme de concentrations d'antibiotique est réalisée en bouillons nutritifs ensemencés avec la souche à tester. La CMI correspond au tube dans lequel il n'y a pas de croissance visible (Huet C, 2007).

Cette méthode peut être automatisée en utilisant des plaques de microtitration (microdilution en milieu liquide). (Huet C, 2007).

Des souches de contrôle doivent être incluses dans toute étude de CMI.

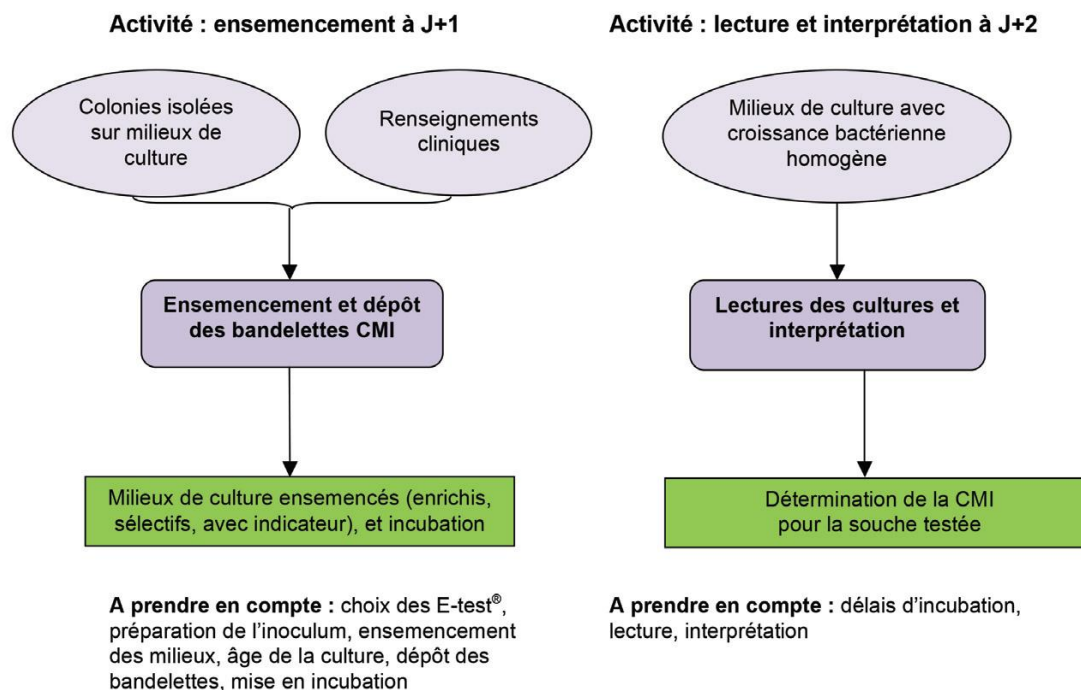
La méthode de dilution fournit une bonne appréciation de l'activité d'un produit, mais elle est relativement imprécise (Soussy CJ *et al*, 2000). Cette précision peut être améliorée en réalisant des gammes de concentrations plus serrées de progression géométrique de raison 1,25 par exemple (Huet C, 2007).

#### **2.1.1.3. Diffusion en milieu solide E-test :**

L'E-test est une technique d'étude de la sensibilité des bactéries par diffusion en gélose donnant une lecture directe de la CMI (Soussy CJ *et al*, 2000).

Le principe de la technique repose sur l'utilisation d'une bandelette imprégnée avec un gradient de concentrations d'antibiotique. Elle est reposée sur une gélose préalablement ensemencée avec la souche bactérienne. Après 18-24 heures d'incubation, il se forme une zone d'inhibition de croissance bactérienne en forme

d'ellipse autour de la bandelette. La CMI est lue entre l'intersection entre l'ellipse et la bandelette. (Huet C, 2007).



**Figure 4 : Identification des sous-processus liés à l'étude de la sensibilité aux antibiotiques par E-test (Kleina JP et Gorsya T, 2014)**



**Figure 5 : CMI des glycopeptides par la méthode d'E-test pour une souche de S.aureus hétéro-VISA (Leclercq R et Cattoir V, 2012)**

La souche est sensible à la vancomycine (CMI = 2 mg/L) et résistante à la teicoplanine (CMI = 8 mg/L).

Cette technique permet de fournir des résultats de CMI en général bien corrélés avec les techniques de référence. Elle ne remplace cependant pas ces techniques et son coût élevé en limite l'utilisation. D'autre part, des variations importantes peuvent être observées selon la composition des milieux utilisés (Leclercq R *et al*, 2001). Cependant, elle est intéressante lorsque il est recommandé de déterminer rapidement la CMI d'un antibiotique de manière relativement précise (Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline G, *Staphylococcus aureus* et glycopeptides) (Huet C, 2007).

**Tableau 7 : Concentrations et diamètres critiques de la vancomycine (disques chargés à 30µg) recommandés par la CA-SFM pour les staphylocoques et les entérocoques (Leclercq R et Cattoir V, 2012).**

Genre bactérien	Vancomycine			
	Concentrations critiques (mg/L)		Diamètres critiques (mm)	
	S	R	S	R
<b>S.aureus</b>	≤ 2	> 2	≥ 17	-
<b>SCN</b>	≤ 2	> 2	≥ 17	-
<b>Entérocoques</b>	≤ 4	> 4	≥ 17	-

R : résistant ; S : sensible ; SCN : staphylocoques à coagulase négative

### 2.1.2. Interprétation des résultats : catégorisation des souches en S, I, R :

La CMI est une caractéristique de la souche étudiée. Elle permet, par comparaison aux concentrations critiques fixées annuellement pour chaque antibiotique et espèce bactérienne par le CA-SFM, de classer la souche dans une des trois catégories : sensible, intermédiaire ou résistante (Soussy CJ, 2000).

Les concentrations critiques sont des bornes supérieures et inférieures de sensibilité ou de résistance fixées en fonction de caractères bactériologiques, pharmacocinétiques et des confrontations des données *in vitro* aux données cliniques.

Une souche est catégorisée comme sensible à un antibiotique lorsque la CMI de l'antibiotique considéré est inférieure ou égale à la concentration critique inférieure (c) pour cet antibiotique. Il y a alors une forte probabilité de succès thérapeutique dans le cas d'un traitement systémique à dose recommandée.

La souche est résistante si la CMI de l'antibiotique est supérieure à la concentration critique supérieure (C). Il y a alors une forte probabilité d'échec thérapeutique avec cet antibiotique.

La souche est intermédiaire quand la CMI de l'antibiotique est comprise entre c et C, le succès thérapeutique étant alors imprévisible (Huet C, 2007).

### 2.1.3. Antibiogramme par diffusion en gélose (méthode des disques) :

Les méthodes de dilution ne sont pas réalisées en pratique courante sur toutes les souches isolées au laboratoire, plusieurs antibiotiques devant être testés. C'est la méthode de diffusion en gélose qui est couramment utilisée, son principe étant la détermination indirecte de la CMI (Courvalin P *et al*, 1985).

Des disques de papier buvard imprégnés d'une quantité définie d'antibiotique sont déposés à la surface d'un milieu gélosé préalablement ensemencé avec le germe à étudier. A partir du disque, l'antibiotique diffuse dans la gélose, y créant un gradient de concentrations.

Après incubation (18-24h à 37°C), chaque disque est entouré d'une zone d'inhibition de la croissance bactérienne : la culture s'arrête là où dans la gélose la concentration d'antibiotique est égale à la CMI de la souche étudiée.

La réponse n'est pas formulée en termes de valeur de CMI, mais : souche sensible, intermédiaire ou résistante, résultant d'une lecture interprétative. La CMI est estimée à partir de la mesure du diamètre d'inhibition par une relation établie au préalable sur un grand nombre de souches (courbe de concordance). Celle-ci permet de calculer des diamètres discriminants (critiques) correspondant aux CMI critiques, le classement sensible/intermédiaire/résistant de la bactérie est calculé par rapport à des valeurs préétablies soit des diamètres d'inhibition (d, D) soit des concentrations d'antibiotique, soit des concentrations critiques (c, C) (Huet C, 2007).

$CMI \leq c$	(diamètre > d)	Souche sensible
$c \leq CMI \leq C$	( $d \leq \text{diamètre} \leq D$ )	Souche intermédiaire
$CMI \geq C$	(diamètre $\geq D$ )	Souche résistante



L'antibiogramme est une méthode simple, fiable et reproductible mais sensible à certains facteurs : (Goldstein F *et al*, 1985).

- ✓ Milieux de culture : standardisé : Mueller-Hinton, épaisseur 4 mm, pour les bactéries à croissance rapide sur milieux usuels.
- ✓ Inoculum bactérien : standardisé : 2 à 3  $10^6$  bactéries par ml.
- ✓ Conservation des disques : à +4°C

#### 2.1.4. CMI<sub>50</sub> et CMI<sub>90</sub> :

La CMI<sub>50</sub> est calculée pour un ensemble de souche bactérienne, c'est la CMI qui inhibe 50 % de la population étudiée.

La CMI<sub>90</sub> la CMI qui inhibe 90 % de la population étudiée.

**Tableau 8 : Activité in vitro de la vancomycine (vancomycine).**

Germes		Nombre de souches isolées	CMI <sub>50</sub> mg/ml	CMI <sub>90</sub> mg/ml
<i>S.aureus</i>	Sensible à la méticilline	99	1.6	3.1
	Résistant à la méticilline	22	1.6	3.1
	Résistant à la méticilline	20	4	0.4
<i>S.épidermidis</i>	Sensible à la méticilline	50	1.6	6.3
	Résistant à la méticilline	27	1.6	3.1
	Résistant à la méticilline	20	2	4
<i>Staphylococcus</i> coagulase négative		200	2	4
<i>S.pyogenes</i>		110	0.5	0.5
<i>S.pneumoniae</i>		74	0.5	0.5
<i>S.pneumoniae</i> (pénicillinorésistant)		10	1	2
<i>S.bovis</i>		100	0.25	0.5
<i>S.mutans</i> (groupe viridans)		82	0.8	1.6
<i>S.faecalis</i> (entérocoques)		347	1.6	1.6
<i>Diphthéroïdes</i> (souche JK)		98	0.8	0.8
<i>Listeria.sp</i>		26	0.8	1.6
<i>C.difficile</i>		78	1	2
<i>Clostridium</i>		14	0.8	3.1

## **2.2. Effets bactéricide des antibiotiques :**

### **2.2.1 : Concentration minimale bactéricide (CMB) :**

CMB est la plus faible concentration d'antibiotique capable après 18-24 h de contact avec une population bactérienne, de laisser un pourcentage de bactéries survivantes inférieur ou égal à 0.01 % en France ou 0.1 % dans les pays anglo-saxons. Elle s'effectue conjointement à la mesure de la CMI et peut, comme elle, être déterminée en milieu solide ou en milieu liquide (Soussy CJ, 2000).

Après détermination de la CMI, le pourcentage de bactéries survivantes est apprécié après repiquage des milieux où aucune culture n'est visible. (Huet C, 2007).

Beaucoup plus que la CMI, la CMB est sujette à des variations qui dépendent de nombreux facteurs, il s'agit de milieux de culture, de l'inoculum, de la phase de croissance des bactéries, des conditions d'incubation (agitation, atmosphère d'incubation..), de l'adhésion des bactéries à certains supports (plastique) qui diminue l'effet bactéricide ou du transport d'antibiotique « carry over » (Drugeon H *et al*, 1990)

La CMB permet de classer un antibiotique comme bactéricide ou bactériostatique en fonction du rapport CMI/CMB. Elle permet aussi d'apprécier le phénomène de tolérance d'une souche lorsque le rapport CMI/CMB est supérieur ou égale à 32. (Soussy CJ, 2000).

### **2.2.2. Cinétique de bactéricidie :**

Compte tenue des grandes variations observées dans la détermination des CMB et de la différence de définition selon les pays, il est préférable d'étudier la bactéricidie de manière cinétique en fonction du temps en présence d'une concentration fixe d'antibiotique. Ceci permet d'apprécier la vitesse de bactéricidie plutôt qu'une seule valeur à 18 heures, d'éviter les phénomènes liés à la croissance bactérienne après une phase de bactéricidie initiale et les phénomènes liés à la dégradation de l'antibiotique dans le milieu (Courvalin P *et al*, 2007).

Elle se réalise en milieu liquide, l'inoculum bactérien est mis en contact avec une concentration d'antibiotique puis incubé à 37°C à des temps donnés, des aliquots sont prélevés pour dénombrer les bactéries viables (Drugeon H *et al*, 1990).

Il est recommandé d'effectuer quatre repiquages à la phase précoce (soit au temps 0-1.5 ou 2 heures, 3 ou 4 heures et 6 et 8 heures) pour comparer les antibiotiques à bactéricidie rapide et de détecter les antibiotiques ayant une phase de latence dans leur activité bactéricide. Un repiquage tardif à 18 ou 24 heures permet d'apprécier les recroissances bactériennes. Les résultats sont exprimés sous forme de courbe reliant le logarithme du nombre de survivants au temps (Huet C, 2007).

### **2.2.3. Etude du pouvoir bactéricide du sérum :**

Cette méthode permet de vérifier que le traitement administré au malade confère à son sérum une activité bactéricide. Des dilutions croissantes de sérum prélevé au pic et à la vallée de l'administration de l'antibiotique sont mises en présence d'une suspension calibrée du germe responsable de l'infection. Après 18 heures de contact la dilution maximale inhibitrice est notée. La bactéricidie est en suite appréciée par la numération des survivants (Huet C, 2007).

### **2.3. Etude des associations d'antibiotiques :**

Les effets antibactériens des associations d'antibiotiques observés in vitro seront définis de la façon suivante :

- ✓ Indifférence : l'activité de l'un des antibiotiques n'est pas affectée par celle de l'autre.
  - ✓ Addition : l'effet de l'association est égal à la somme des effets de chaque antibiotique étudié isolément à la même concentration que dans l'association.
  - ✓ Synergie : l'effet de l'association est supérieur à la somme des effets de chaque antibiotique.
  - ✓ Antagonisme : l'activité de l'un des antibiotiques est diminué ; l'effet de l'association est inférieur à la somme des effets de chaque antibiotique. .
- (Huet C, 2007).

Plusieurs méthodes d'études existent (Soussy CJ, 2000)., les résultats sont parfois difficiles à interpréter, et peuvent être discordants d'une technique à l'autre. (Huet C, 2007).

### 3.3.1. Méthode en point fixe :

Le résultat des interactions est observé au bout de 18 à 24h d'incubation.

La première méthode est une méthode de diffusion en gélose, en utilisant soit des disques destinés à la réalisation des antibiogrammes, soit des bandes de papiers imprégnés de chacun des deux antibiotiques. L'antibiotique diffuse en réalisant des la gélose un gradient de concentrations.

La technique d'échiquier est une technique de dilution en milieu liquide (plaque de microtitration), qui consiste à associer entre elles les différentes concentrations de chaque antibiotique selon un schéma carré, en réalisant des gammes de concentrations.

Après 18 à 24 h d'incubation, on note en chaque rangée la première cupule où se produit l'inhibition. La concentration de chaque antibiotique présent dans cette cupule Est convertie en fraction ou multiple de la CMI de cet antibiotique agissant isolément (FIC : *fractional inhibitory concentration*).

La somme des deux FIC donne une valeur chiffré dite index FIC. Les valeurs des index FIC sont rapportées sur une graphique dont les axes portent les fractions et multiple de CMI. L'aspect des courbes permet de déduire la valeur de l'association.

La bactéricidie est appréciée par numération des survivants dans les cupules où il n'y pas de croissance visible (Huet C, 2007).

### 3.3.2. Méthodes cinétiques :

Des cinétiques de bactéricidie peuvent être réalisées en dénombrant au cours du temps les bactéries survivantes en de l'association d'antibiotiques, en présence de chaque antibiotique isolé aux mêmes concentrations et sans antibiotiques (témoin). Une synergie est définie par un pourcentage de survivantes 100 fois inférieur avec l'association qu'avec l'antibiotique le plus actif (Drugeon H *et al*, 1990).

Cette méthode permet d'apprécier la bactéricidie de façon quantitative ainsi que sa vitesse. De plus, elle permet de comparer l'activité des antibiotiques isolés ou associés sur des bactéries en phase exponentielle de croissance et sur des bactéries quiescentes, comme elles peuvent l'être au site de l'infection, et d'observer les effets de l'association sur des phénomènes de recroissance secondaire (Huet C, 2007).

### 3. NEPHROTOXICITE MEDICAMENTEUSE:

L'atteinte rénale consécutive à l'administration d'un médicament est une situation fréquente en pratique clinique. Il s'agit d'un événement grave qui est associé à une morbidité et à une mortalité importante. Du fait de sa riche vascularisation (25 % du débit cardiaque), le rein est en effet un organe particulièrement vulnérable à la toxicité des médicaments présents dans l'organisme (Karie S *et al*, 2010).

#### 3.1. Facteurs de risque :

Le rôle des facteurs de risque dans la détermination d'une atteinte rénale médicamenteuse est essentiel (Thatte L et Vaamonde CA, 1996).

La toxicité rénale des médicaments ne s'exprime en effet que dans des circonstances bien particulières faisant intervenir un ou plusieurs facteurs simultanément. Les trois principaux facteurs sont :

- ✓ Le médicament en cause ;
- ✓ Les médicaments associés ;
- ✓ Le patient et ses co-morbidités.

Le surdosage est souvent consécutif à une évaluation imprécise de la fonction rénale du patient (en général surestimée), mais peut-être aussi aggravé par la prescription d'un médicament à faible index thérapeutique ou par la survenue d'une interaction avec un autre médicament. (Karie S *et al*, 2010).

#### 3.1.1 Facteurs de risque de néphrotoxicité liés au médicament :

- ✓ Néphrotoxicité intrinsèque.
- ✓ Dose non adaptée.
- ✓ Durée prolongée du traitement.
- ✓ Voie et vitesse d'administration.
- ✓ Expositions répétées.
- ✓ Utilisation combinée ou rapprochée dans le temps d'agents néphrotoxiques (produits de contraste iodés, aminosides, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), cisplatine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)/antagonistes de l'angiotensine II (ARAII). (S.Karie *et al*, 2010).
- ✓ Interactions médicamenteuses.

### 3.1.2 Facteurs de risque de néphrotoxicité liés au patient :

- ✓ Age
- ✓ Insuffisance rénale préexistante
- ✓ Co-morbidités (diabète, insuffisance cardiaque, myélome multiple)
- ✓ Etat de déshydratation, déplétion volémique,
- ✓ Hypo-volémie relative (cirrhose, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique)
- ✓ Acidose
- ✓ Hyper uricémie
- ✓ Infection, choc septique
- ✓ Transplantation rénale

### 3.2. Néphrotoxicité de la vancomycine :

La vancomycine a été longtemps considérée comme un agent néphrotoxique et ototoxique (Rybak M *et al*, 2009).

La néphrotoxicité de la vancomycine reste encore et toujours un sujet controversé bien qu'un très grand nombre de publications aient été produites à ce sujet (Mahri S et Nebbali N, 2012).

La vancomycine peut être à l'origine d'une néphrite interstitielle aigue immunoallergique, ainsi que d'une néphrotoxicité directe par nécrose tubulaire aigue (Zuliani E *et al*, 2005).

Lorsqu'on a commencé à utiliser la vancomycine dans les années 1950, la préparation contenait une impureté d'une couleur marron qui lui donnait un aspect tellement sale qu'elle était appelée « la boue du Mississippi » (Elting LS *et al*, 1998)

Pendant plusieurs années, les effets indésirables du traitement par vancomycine ont été attribués à cette impureté (Glatard A, 2013).

À l'heure actuelle, avec l'utilisation d'une forme purifiée de vancomycine, la néphrotoxicité est probablement surestimée elle a été rapportée chez 5 à 7 % des

patients lorsque la vancomycine est utilisée seule, et elle peut augmenter jusqu'à 35 % lorsqu'elle est associée à des aminosides. (Rybak *et al*, 2009)

Une étude a identifié les traitements de longues durées, les concentrations résiduelles sériques élevées de la vancomycine (30-65 µg /ml) ainsi que l'âge avancé, comme des facteurs de risque de néphrotoxicité liée à la vancomycine (Rybak *et al*, 2009). Elle peut être réversible (Glatard A, 2013).

**Tableau 9 : Surveillance de la néphrotoxicité induite par la vancomycine** (Rybak M *et al*, 2009)

Variable	Recommandation
<b>Critères de surveillance</b>	<p>Le suivi des concentrations plasmatiques est recommandé pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les patients recevant des doses élevées</li> <li>- Les patients à haut risque de néphrotoxicité (par exemple, les patients recevant plusieurs médicaments néphrotoxiques simultanément).</li> <li>- Les Patients à fonction rénale instable.</li> <li>- Longues durée de traitement (plus de 3 à 5 jours).</li> </ul> <p>L'utilisation des <b>taux pics</b> n'est pas recommandée</p>
<b>Fréquence des contrôles</b>	<p>Il ya peu de données étayant l'innocuité des concentrations résiduelles de l'ordre de <b>15-20 µg /ml</b>. L'état clinique du malade demeure le seul indicateur de la fréquence de la surveillance</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un dosage par semaine chez les patients hémodynamiquement stables est recommandé.</li> <li>- Une surveillance plus fréquente voire journalière est recommandée chez les patients hémodynamiquement instables.</li> </ul>

### 3.2.1 Mécanisme d'action toxique :

Le mécanisme et l'incidence exacts de la néphrotoxicité liée à la vancomycine ont été étudiés chez l'homme et l'animal. Au niveau des tubules proximaux, la filtration et les mécanismes de transports énergie-dépendants, exposent les reins aux dommages induits par les toxiques. L'exposition des tubules proximaux à la vancomycine, provoque une 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 soutenant ainsi le rôle de la vancomycine comme un stimulant de phosphorylation oxydative.

Chez les rats, les antioxydants protègent les reins contre les effets délétères de la vancomycine, par inhibition de la production des radicaux libres d'oxygène. Les données humaines suggèrent que la toxicité de la vancomycine (ou aminosides) ne se limite pas au tubule proximal, mais peut également impliquer la région médullaire (Anse de Henlé et le tube collecteur) du néphron. La destruction glomérulaire et la nécrose du tubule proximal induites par la vancomycine pourraient être liées au stress oxydant (Rybak *et al*, 2009).

### **3.2.2 Incidence :**

#### **3.2.2.1 En monothérapie :**

Chez l'homme, la néphrotoxicité due à une monothérapie de vancomycine avec des schémas posologiques typiques est rare et généralement réversible. Elle survient avec une incidence de 5 à 7 %, légèrement supérieure à celle rapportée avec d'autres antibiotiques considérés comme non néphrotoxiques. (Mahri S et Nebbali N, 2012).

#### **3.2.2.2 En association :**

La plupart des données disponibles suggèrent une augmentation de 3 à 4 fois de la néphrotoxicité lorsque les aminosides sont associés avec la vancomycine. (Mahri S et Nebbali N, 2012).

La fréquence de la néphrotoxicité de la gentamicine a été rapportée à 11 %, alors que celle des deux médicaments administrés en association variait de 22 à 35 % (Rybak MJ *et al*, 1990), (Goetz MB et Sayers J, 1993)

Une toxicité synergique peut également se produire lorsque la vancomycine est utilisée avec d'autres agents néphrotoxiques (ex : Amphotéricine B, certains agents de chimiothérapie) (Mahri S et Nebbali N, 2012).

Lors d'administration simultanée ou consécutive d'autres antibiotiques neurotoxiques et/ou néphrotoxiques, en particulier les aminoglycosides, la céphaloridine, la polymyxine B, la colistine, la bacitracine, la viomycine, le cisplatine et l'amphotéricine B par voie systémique ou locale, une surveillance attentive est requise (vancomycine).



### **3.2.3 Concentrations sériques et néphrotoxicité (relation dose-effet) :**

Il existe peu de données qui suggèrent une relation causale directe, entre la toxicité et les concentrations sériques de vancomycine. En outre, les données sont contradictoires et caractérisées par la présence de facteurs de confusion (agents néphrotoxiques), de définitions incohérentes et très variables de la toxicité et l'impossibilité d'examiner les changements de la fonction rénale secondaire suite à une exposition à la vancomycine (Rybak *et al*, 2009).

## **4. SUIVI THERAPEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE LA VANCOMYCINE : (THERAPEUTIC DRUG MONITORING : TDM)**

Le traitement d'une infection nécessite de choisir l'antibiotique approprié et de déterminer le schéma posologique selon les fonctions physiologiques du patient (Tsuji Y *et al*, 2009).

Pour optimiser le traitement de l'infection, la thérapeutique antimicrobienne doit être efficace et elle doit être non toxique (Lodise TP *et al*, 2008). Afin d'avoir une concentration efficace, c'est-à-dire bactéricide contre le germe et d'éviter une concentration supra-thérapeutique synonyme de toxicité ou une concentration infra-thérapeutique non efficace et permettant l'apparition de résistance, un suivi thérapeutique des concentrations est recommandé (Marsot A *et al*, 2012), (Lodise TP *et al*, 2008).

L'Infectious Diseases Society of America, l'American Society of Health-System Pharmacists et la Society of Infectious Diseases Pharmacists (Rybak M *et al*, 2009) recommandent un monitoring de la vancomycine, qu'il serait intéressant de pouvoir appliquer à la population pédiatrique bien que la pharmacocinétique chez l'enfant soit différente de celle de l'adulte (Miles MV *et al*, 1997).

La vancomycine est un antibiotique temps-dépendant. Pour être efficace, sa concentration au niveau du site d'action doit être maintenue à une concentration supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe en cause durant l'intervalle séparant deux administrations. Afin d'évaluer l'efficacité thérapeutique et

d'optimiser le traitement, il est nécessaire de mesurer la concentration résiduelle en vancomycine avant l'administration d'une autre dose (taux résiduel ou TR).

La concentration sérique maximale (pic sérique ou PS) peut également être mesurée à l'état d'équilibre, mais la relation entre l'efficacité, la toxicité et le PS de la vancomycine n'a jamais été clairement démontrée (Miles MV *et al*, 1997).

La vancomycine étant principalement excrétée par filtration glomérulaire, une détérioration de la fonction rénale quelle qu'en soit la cause modifie la pharmacocinétique de la vancomycine et augmente les concentrations de vancomycine (Sadoh *et al*, 2010).

Un suivi thérapeutique des concentrations résiduelles de vancomycine est nécessaire pour prévenir l'apparition d'une néphrotoxicité d'autant plus si le patient a une fonction rénale instable ou si le traitement est prolongé et associé d'autres médicaments néphrotoxiques (Murphy JE *et al*, 2006).

**Tableau 10 : Paramètres recommandés pour le suivi thérapeutique et pharmacologique de la vancomycine.** (Rybak M *et al*, 2009)

Variable	Recommandation
<b>Paramètres de surveillance optimale</b>	La détermination des <b>concentrations résiduelles sériques</b> de la vancomycine est la méthode la plus précise et la plus pratique du contrôle de l'efficacité du traitement.
<b>Moment de surveillance</b>	La concentration résiduelle est à effectuer juste <b>avant la 4ème dose (état d'équilibre)</b> en cas de perfusion discontinuée.
<b>Concentration résiduelle optimale (voir aussi concentrations résiduelles optimales-infections compliquées)</b>	La concentration sérique résiduelle minimale de la vancomycine doit toujours être maintenue au-dessus de <b>10 µg/ml pour éviter le développement de résistance.</b>
<b>Concentration résiduelle optimale-infections compliquées : endocardite, ostéomyélite, méningite et pneumonie nosocomiale causées par <i>Staphylococcus aureus</i></b>	Des concentrations sériques résiduelles de l'ordre de <b>15-20 µg/ml</b> de la vancomycine sont recommandées pour améliorer la pénétration, augmenter la probabilité d'obtenir des concentrations sériques cibles optimales et améliorer les résultats cliniques.

#### 4.1. Utilité de la mesure de la concentration résiduelle :

Il a récemment été montré que l'AUC de la vancomycine était un bon prédicteur d'effet thérapeutique et de réussite du traitement (Moise-Broder PA *et al*, 2004). Cependant, calculer l'AUC de la vancomycine chez un patient nécessite plusieurs prélèvements pour doser la concentration à des temps différents, ce qui est coûteux. Une relation entre concentration résiduelle de vancomycine et AUC a été montrée. Une étude conduite chez 106 patients atteints d'infections à différents sites par des bactéries à Gram positif a montré une corrélation significative entre l'AUC<sub>0-24</sub> et la concentration résiduelle aussi bien chez les patients ayant une pneumonie ( $r = 0.82$ ,  $p < 0.0001$ ) que chez les patients ayant une bactériémie ( $r = 0.84$ ,  $p < 0.0001$ ) ou une autre infection ( $r = 0.72$ ,  $p < 0.0001$ ). La mesure de la concentration résiduelle peut donc être utilisée dans le suivi thérapeutique, ce qui est moins coûteux que le calcul de l'AUC (Yamamoto *et al*, 2009).

Une étude japonaise conduite chez 31 patients ayant une pneumonie à SARM uniquement traitée par vancomycine a montré que les rapports C<sub>min</sub>/CMI et AUC<sub>0-24</sub>/CMI sont équivalents dans la prédiction de l'efficacité de la vancomycine et du risque de néphrotoxicité (Suzuki Y *et al*, 2012).

D'autre part, la vancomycine a une néphrotoxicité concentration-dépendante et une association a été montrée entre la concentration résiduelle et la toxicité rénale (Lodise TP *et al*, 2009), (Jeffres MN *et al*, 2007).

L'efficacité thérapeutique et le risque de néphrotoxicité sont donc contrôlés par la mesure de la concentration résiduelle de vancomycine qui est l'index de suivi thérapeutique le plus informatif et le plus pratique en routine clinique pour le suivi thérapeutique de la vancomycine (Rybak MJ *et al*, 2009).

#### 4.2. Concentration résiduelle cible :

La concentration résiduelle se détermine sur un prélèvement réalisé sur le bras controlatéral à celui de la perfusion juste avant l'administration de la prochaine dose à l'équilibre (*steady-state*) après 36 à 48 heures de traitement. Dans le cas d'une adaptation bayésienne de la dose, l'état d'équilibre n'est pas requis.

Historiquement, les recommandations, basées sur des expériences d'efficacité *in vitro* et sur les premières études sur la néphrotoxicité, étaient de maintenir la concentration résiduelle entre 5 et 10 mg/L. Actuellement, on estime qu'une concentration inférieure à 10 mg/L laisse possible l'émergence de souches résistantes à la vancomycine comme les *Staphylococcus aureus* de sensibilité intermédiaire à la vancomycine (VISA) (Rybak MJ *et al*, 2009).

De plus, de nouvelles études ont montré qu'une concentration résiduelle de 15 mg/L est plus efficace et n'augmente pas le risque de néphrotoxicité. (Helgason KO *et al*, 2008)

Une concentration résiduelle de l'ordre de 10 à 15 mg/L (Helgason KO *et al*, 2008) voire 10 à 20 mg/L (Capitano B *et al*, 2008) ou 15 à 20 mg/L (Rybak MJ *et al*, 2009) est maintenant recommandée.

L'étude japonaise décrite dans le paragraphe précédent a montré qu'en plus de la pharmacocinétique (C<sub>min</sub> et AUC<sub>0-24</sub>), la sensibilité de la souche bactérienne évaluée par la CMI est importante à prendre en compte pour la prédiction de l'efficacité de la vancomycine (Suzuki Y *et al*, 2012).

Un germe est défini comme sensible à la vancomycine s'il a une CMI < 4 mg/L. Mais lorsque le germe est moins sensible, la CMI augmente comme pour les glycopeptide-intermédiaire *Staphylococcus aureus* (GISA) par exemple (Lodise TP *et al*, 2008), (Kitzis MD et Goldstein FW, 2006). C'est une catégorie particulière de souches de *Staphylococcus aureus*, ni sensible, ni résistante ayant une faible sensibilité aux glycopeptides par épaissement de paroi. Ces souches sont adaptées pour survivre en présence de concentration élevée jusqu'à 64 mg/L de glycopeptides. Il n'y a toutefois pas de corrélation entre la catégorie R et le phénomène GISA, toutes les souches de *S. aureus* dont la CMI > 2 mg/L n'étant pas des GISA. Ces souches GISA exposent au risque d'échec thérapeutique et doivent être détectées. (La détection des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques, 2013)

La difficulté est alors de maintenir une concentration efficace sans atteindre la concentration toxique. Lodise *et al* ont montré que maintenir une concentration résiduelle de vancomycine supérieure à 20 mg/L augmente le risque de néphrotoxicité

et que cette toxicité est due à la vancomycine elle-même et non pas aux impuretés de la solution injectable des anciennes formulations qui étaient davantage néphrotoxiques (Lodise TP *et al*, 2009), (Lodise TP *et al*, 2008).

En outre, on recommande de maintenir le pic plasmatique entre 30 et 40 mg/L (Jeffres MN *et al* 2007). Cependant, l'utilité du contrôle de la concentration au pic est moins clair (Capitano B *et al* 2007). Il ne semble pas utile pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de la vancomycine (Suzuki Y *et al*, 2012).

En résumer, la cible de la concentration résiduelle doit être déterminée en prenant en compte plusieurs facteurs : la sévérité et la localisation de l'infection, la CMI de la bactérie (Helgason KO *et al*, 2008) auxquels on peut ajouter l'état clinique du patient.

#### **4.3. Prédiction des concentrations résiduelles :**

L'estimation de la clairance de la vancomycine est nécessaire pour prédire les concentrations résiduelles de vancomycine. Or la clairance de la vancomycine est corrélée linéairement à la clairance de la créatinine. Il est donc nécessaire d'estimer la fonction rénale pour prédire les concentrations de vancomycine (Glatard A, 2013).

Chez les nouveau-nés et les enfants, le TDM (Therapeutic Drug Monitoring) est indiqué pour être certain d'atteindre des concentrations résiduelles suffisantes étant donné la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, surtout de la demi-vie et de la clairance rénale (Taketomo CK *et al*, 2011).

# MATERIEL ET METHODES

---

Il s'agit d'une étude transversale descriptive s'échelonnant sur 3 mois (entre le 08 février et le 08 mai 2015), qui a porté sur neuf patients hospitalisés, recevant de la vancomycine en perfusion discontinue

## **1. POPULATION DE L'ETUDE :**

### **1.1. Sujets:**

Nourrissons et enfants hospitalisés au niveau du service de Pédiatrie EHS Mère-Enfant de Tlemcen, recevant la vancomycine en perfusion discontinue

#### **1.1.1. Critères d'inclusion :**

Nourrissons et enfants (filles et garçons) recevant la vancomycine qui sont :

- âgés de 1 mois à 16 ans.
- traités par la vancomycine pendant au moins 3 jours.

#### **1.1.2. Critères d'exclusion :**

Tous les nourrissons et les enfants (filles et garçons) présentant une insuffisance rénale.

#### **1.1.3. Critères de jugement :**

Vancomycinémie et clairance de la créatinine calculée.

## **1.2 Considérations éthiques :**

Les parents des nourrissons et des enfants ont été informés sur l'intérêt, les modalités de l'étude et l'innocuité des procédures (prélèvements sanguins). Ils étaient en outre rassurés sur la confidentialité des renseignements et des résultats, qui ne seraient utilisés qu'à des fins scientifiques et sur le fait qu'en cas d'éventuel refus de leur part, leurs enfants continueraient de bénéficier des prestations de notre service, selon les modalités habituelles.

Les parents consentants et dont les enfants étaient éligibles devaient impérativement signer un formulaire pré établi conformément à l'article 168/2 de la loi 90-17 du 31-07-90- J.O. du 15-08-90 (cf. annexe 1).

## **2. PROCEDURES :**

Les médecins traitants de chaque patients étaient interviewés, les nourrissons et les enfants étaient prélevés (prélèvement de sang veineux).

### **2.1. Questionnaire :**

Un questionnaire (cf. annexe 2) validé par une pré-enquête, comportant des questions fermées et semi ouvertes, traitant l'identification du patient, les antécédents familiaux, le type d'infection, les pathologies associées, les traitements associés, l'évolution, les examens biologiques, les prélèvements et les résultats du dosage de la vancomycine, était rempli par moi-même.

### **2.2. Prélèvements sanguins et analyses :**

#### **2.2.1. Les prélèvements :**

Les neuf ml de sang qui ont été obtenu par le prélèvement veineux périphérique, réalisé par des infirmiers expérimentés (le plus souvent dans une veine du pli du coude) ont été répartis en :

- ❖ 2ml sur tube k3EDTA pour le dosage de la concentration résiduelle de la vancomycine
- ❖ 2ml sur tube k3EDTA pour le dosage de la concentration maximale (pic plasmatique) de la vancomycine (30min après la fin de la perfusion).
- ❖ 2 ml sur tube k3EDTA pour la réalisation de l'hémogramme (Hb, Hte, plaquettes).
- ❖ 3 ml sur héparinate de sodium pour le dosage des paramètres biochimiques : urée, créatinine, TGO/TGP, cholestérol, triglycéride, CRP, glycémie à jeun, ionogramme sanguin, albumine et bilirubine.

#### **2.2.2. Méthodes de dosage :**

##### **2.2.2.1. Taux plasmatiques de la vancomycine :**

Les concentrations résiduelles et maximales (taux résiduels et pics sériques) de la vancomycine ont été réalisées au niveau du service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen, par une méthode immunologique grâce à l'automate SIEMENS-VIVA E.



Conditions de prélèvement	<u>Taux résiduel</u> : 5min avant la perfusion <u>Pic sérique</u> : 30 min après la fin de la perfusion
Condition d'acheminement	Température ambiante (18-22°C)
Délai maximal d'acheminement	3 heures
Renseignements cliniques indispensables	La date et l'heure de prélèvement, la date et l'heure de la dernière prise, la posologie et les éventuels traitements associés
Technique	EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique)
Stabilité analytique (post centrifugation)	15-25°C : 8 heures 2-8°C : 48 heures -20°C : 4 semaines

Tous les prélèvements ont été effectués une fois l'équilibre est atteint ( $5 \times T_{1/2}$ ), soit au minimum après 3 jours du traitement.

Les concentrations résiduelles (taux résiduels TR) et maximales (pic sériques PS) ont été retenues.

Les TR de la vancomycine ont été confrontés aux valeurs cibles, les plus récentes, proposées par la littérature (Rybak MJ *et al*, 2009), (Thomson H *et al*, 2009), (Zegbeh AH *et al*, 2011):

TR < 10 mg/L	concentration inefficace et risque de résistances bactériennes
10 < TR < 15 mg/L	concentration suffisante en cas d'infection peu sévère
15 < TR < 20 mg/L	concentration optimale en cas d'infection sévère
TR > 20 mg/L	concentration élevée et risque de néphrotoxicité à partir de 28 mg/L.

Et les pics sériques de la vancomycine qui ont été proposées par la littérature (Jeffres MN *et al* 2007) varient entre 30-40 mg/L.

#### **2.2.2.2. Hémogramme :**

La numération et la formule sanguine ont été déterminées le jour même au niveau du laboratoire d'hémodiagnostic du CHU Tlemcen, sur l'automate d'hématologie ADVIA 212 oi *Hematology System*.

#### **2.2.2.3. Dosage des paramètres biochimiques :**

Il a été effectué au niveau du laboratoire de Biochimie du CHU Tlemcen, grâce à l'automate de biochimie SIEMENS-Dimension RL Max.

#### **2.2.3. Cutt-offs retenus seuil de positivité :**

- ❖ Pour la vancomycine :
  - Taux résiduels (mg/L) : [10-20]
  - Pic plasmatique (mg/L) : [30-40]
- ❖ Hémogramme : (cf. annexe 4)
- ❖ Paramètres biochimiques : (cf. annexe 4)

### **3. ANALYSE ET EXPLOITATION DES DONNÉES**

Le recueil et l'analyse des données ont été effectués sous IBM SPSS statistics version 21. Les résultats de l'analyse descriptive ont été exprimés en fréquences pour les variables quantitatives et médianes, moyenne, ( $\pm$  Ecart type) et extrêmes pour les variables quantitatives.

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

# RESULTATS

---

## 1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE :

Notre population d'étude était constituée de cinq enfants (trois garçons et deux filles) et quatre nourrissons (3 garçons et une fille). L'âge moyen des patients était de  $4.26 \pm 5.03$  ans, la médiane de 2 ans (extrêmes : 0.16 et 14 ans). Le poids moyen était de  $16.04 \pm 14.51$  Kg, avec une médiane de 11 Kg, (extrêmes : 4.05 et 50kg).

Le tableau N°11 résume les caractéristiques de la population étudiée.

**Tableau 11** : Caractéristiques de la population étudiée

N°	Age (ans)	Sexe	Taille(cm) /Per	Poids (kg) / Per	Maladies traitées	Maladies associées
1	10	M	138 /50	28 / 25	Angine Nécrotique	Epilepsie
2	0.6	M	68 / 75	9,7 / 50	Méningite purulente	/
3	2	M	95 / 90	11 / 50	Pneumopathie	/
4	7	F	110 / <03	15 / <03	Pneumopathie	/
5	0.25	M	58 / <3	6 / <03	Infection urinaire+pleurésie	RGO
6	4	F	91 / <03	12,6 / 03	Pneumopathie	IMC
7	0.34	M	64 / 50-75	8 / 75	Pyo-pneumothorax droit	/
8	14	M	160 / 25-50	50 / 50	Méningite	/
9	0.16	F	55 / 10	4.05 / 03	Bronchiolite	/

## 2. VANCOMYCINEMIE :

### 2.1. Posologies, fréquences d'administration et résultats du dosage sanguin de la vancomycine :

La vancomycine était administrée sous forme discontinue chez tous les patients. La posologie quotidienne moyenne administrée dans notre population était de  $60.44 \pm 12.54$  mg/kg/j, la médiane de 60 mg/kg/j (extrêmes : 40 et 80 mg/kg/j).

La moyenne des taux résiduels obtenus était de  $13.67 \pm 10.97$  mg/L, la médiane de 8.4 mg/L (extrêmes : 3.70 et 35.40 mg/L).

La moyenne des pics plasmatiques obtenus était de  $36.23 \pm 11.78$  mg/L, la médiane de 38.7 mg/L (extrêmes : 21 et 50 mg/L).

Le tableau N°12 représente la posologie administrée pour chaque patient, la fréquence d'administration ainsi que les résultats de la vancomycémie.

Concernant les deux premiers patients, les pics plasmatiques n'ont pas été dosés à cause du non respect des conditions du prélèvement.

**Tableau 12 : Posologies, fréquences et résultats de la vancomycémie des patients**

N°	Posologie (mg/Kg/j)	Fréquence/j	TR (mg/L)	PS (mg/L)
1	40	4	3.9	/
2	76	4	35.4	/
3	60	4	3.7	21
4	60	4	5.7	30
5	80	4	18.1	38.7
6	60	3	8.4	23.4
7	60	4	7.9	40.8
8	48	4	13.9	49.7
9	60	4	26	>50

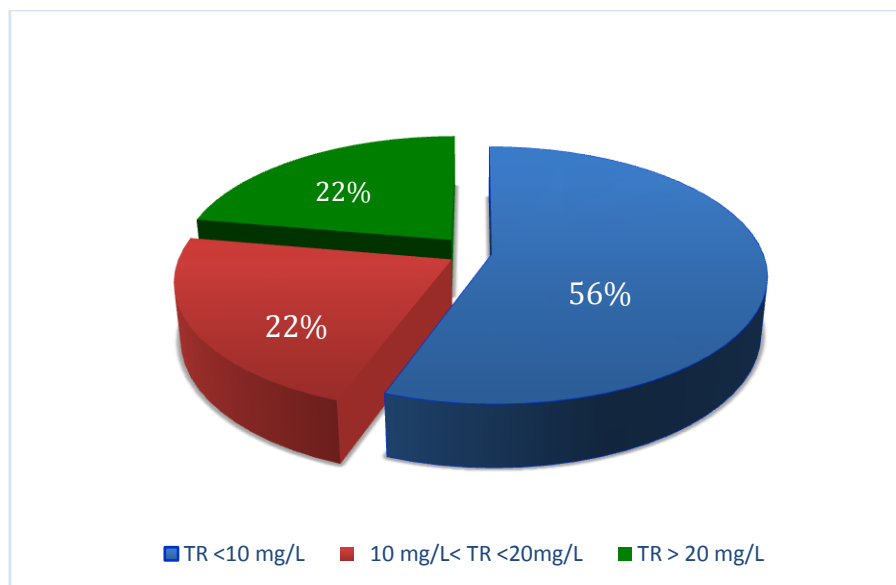
TR, Taux résiduels (5min avant la perfusion) ; PS, Pics sériques (30min après la fin de la perfusion)

## 2.2. Comparaison des résultats des taux plasmatique de la vancomycine par rapport aux intervalles thérapeutiques :

La comparaison des taux plasmatiques de la vancomycine de notre population par rapport aux intervalles visés des taux résiduels et pics sériques est résumée dans le tableau N°13.

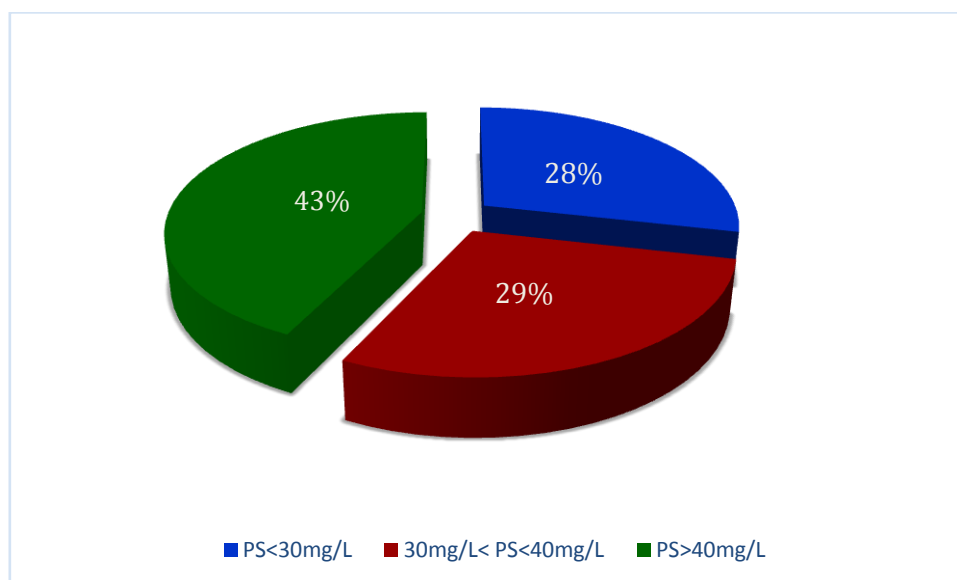
**Tableau13 : comparaison des résultats du dosage de la vancomycine par rapport aux intervalles thérapeutiques**

	Concentration	N
Concentration résiduelle (mg/L) (10-20)	10>	5
	10-20	2
	20<	2
Concentration maximale (mg/L) (30-40)	30>	2
	30-40	2
	40<	3



(n=9)

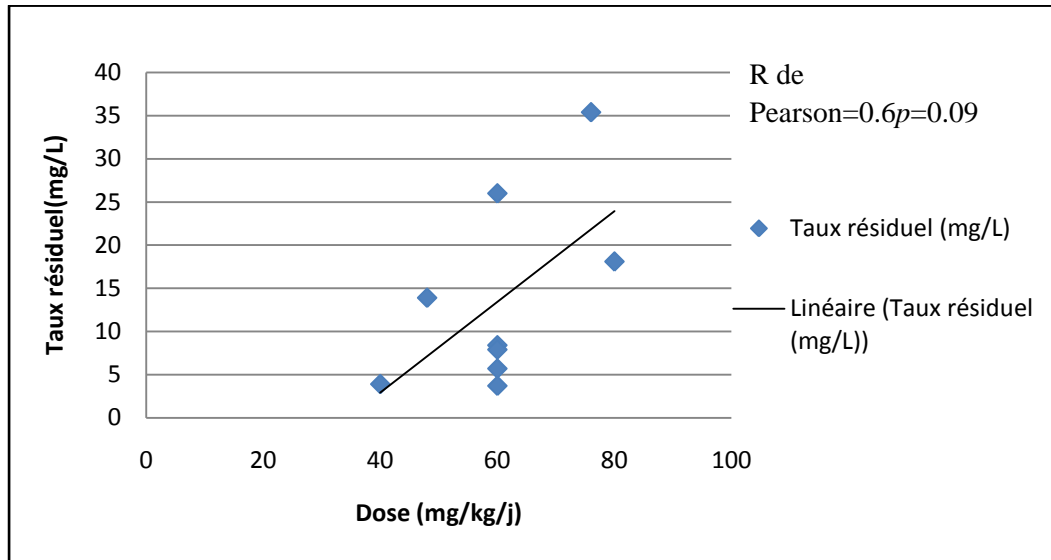
**Figure 6 : Répartition des taux résiduels de la vancomycine**



(n=7)

**Figure 7: Répartition des pics sériques de la vancomycine**

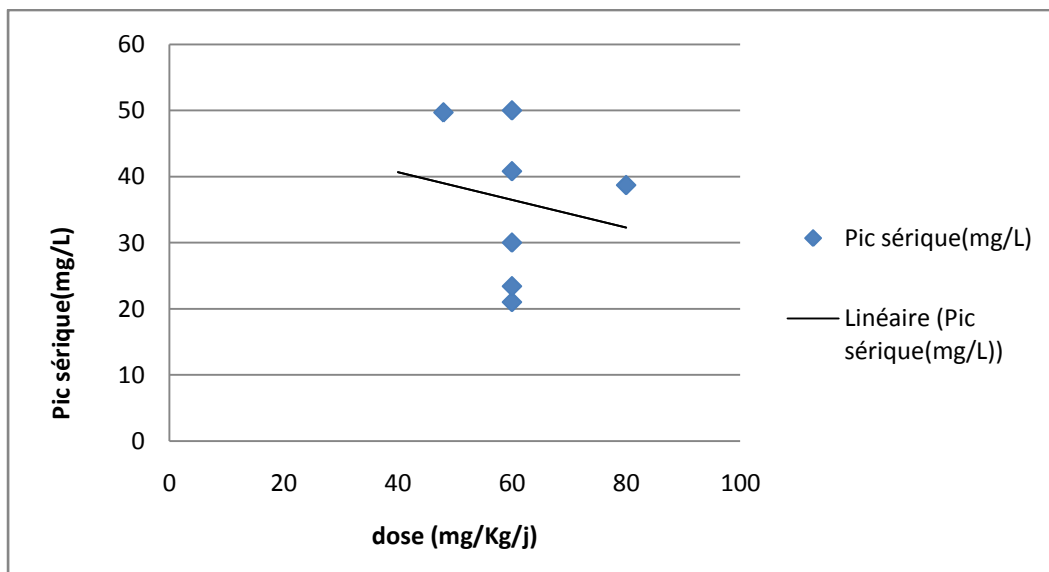
**2.3. Corrélation entre les doses de la vancomycine et ses taux plasmatiques :**



R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0,7 et 1, modérée entre 0,3 et 0,7 et faible ou insignifiante au dessous de 0,3)

**Figure8 :Corrélation entre les doses de la vancomycine et sestauxrésiduels**

Une comparaison entre les doses de la vancomycine est ses taux plasmatiques montre une corrélation modérée (R de Pearson =0.6).



R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0,7 et 1, modérée entre 0,3 et 0,7 et faible ou insignifiante au dessous de 0,3)

**Figure 9 : Corrélation entre les doses de la vancomycine et ses pics sériques**

Après le calcul du coefficient de Pearson ( $R = -0.168$ ), il existe une corrélation entre les doses de la vancomycine et ses pics sériques qui est faible.  $p = 0.719$ .

### 3. MEDICAMENTS NEPHROTOXIQUES ASSOCIES :

Parmi les neuf patients, six patients recevaient en parallèle à la perfusion de vancomycine un autre médicament potentiellement néphrotoxique (cf. tableau 15).

**Tableau 14 : Médicaments néphrotoxiques associés**

	DCI	Patients
ACICLOVIR	Aciclovir	8
FORTUM	Ceftazidime	5 ; 6 ; 8
CLAFORAN	Céfotaxime	2 ; 3 ; 9

### 5. RESULTATS DES PARAMETRES BIOLOGIQUES DES PATIENTS :

Le tableau N° 15 présente les résultats des paramètres biologiques des patients

**Tableau 15 : Résultats des paramètres biologiques des patients**

Paramètre/N°	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Urée (g/L)</b>	0.20	0.23	0.20	0.10	0.08	0.10	0.10	0.27	/
<b>Créatinine (mg/L)</b>	7	4	4	5	3	3	5	9	7
<b>Bilirubine</b>									
Total (mg/L)	0.58	/	/	2	2.1	2.2	2.8	4.7	2.9
Direct (mg/L)	0.49	/	/	1.2	0.9	/	/	1.4	0.1
<b>Albumine (g/L)</b>	35.2	35	/	26.4	29.9	18.9	/	39	36
<b>AST (U/L)</b>	103	24	103	39	41	49	34	18	26
<b>ALT (U/L)</b>	88	19	72	41	51	44	38	17	20
<b>CHT (g/L)</b>	1.12	/	1.08	1.39	0.88	2.15	1.31	2.21	1.01
<b>TG (g/L)</b>	2.23	/	1.87	2.14	0.66	3.91	1.16	1.82	0.78
<b>CRP (mg/L)</b>	6	96	192	6	/	/	/	/	2
<b>Glycémie (mg/L)</b>	0.88	1.02	/	0.77	0.82	1.01	1	0.82	/
<b>Na<sup>+</sup> (mEq/L)</b>	136	136	135.3	131.2	131.2	135	131.4	135.1	/
<b>K<sup>+</sup> (mEq/L)</b>	4.2	3.4	4.03	3.90	4.49	4.60	3.44	3.52	/
<b>Cl<sup>-</sup> (mEq/L)</b>	102	98	103.1	101	99.8	103.1	103.5	102.9	/
<b>Hb</b>	9.7	8	9.8	11.3	9.8	7.3	8.6	13.3	12



(g/dL)									
<b>Plaquettes</b> (x10 <sup>3</sup> el/mm <sup>3</sup> )	134	323	174	936	365	261	849	224	542

Le tableau N°16 représente la moyenne, la médiane, l'écart-type et les extrêmes de chaque paramètre biologique.

**Tableau 16 : paramètres statistiques des valeurs biologiques des patients**

	<b>N</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Med</b>	<b>E- type</b>
<b>Urée</b> (g/L)	8	0.08	0.27	0.16	0.15	0.073
<b>Créatinine</b> (mg/L)	9	3,00	9,00	5,22	5	2,05
<b>CrCl</b> (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	9	35,51	167,9	101,38	109.15	40,90
<b>Bilirubine</b> <b>Total</b> (mg/L)	7	0.58	4.70	2.47	2.2	1.24
<b>Direct</b> (mg/L)	5	0.1	1,40	0,82	0.9	0,53
<b>Albumine</b> (g/L)	7	18,90	39,00	31,48	35	6,95
<b>AST</b> (U/L)	9	17,00	88,00	43,33	39	24,34
<b>ALT</b> (U/L)	9	18,00	103,00	48,55	41	32,28
<b>CHT</b> (g/L)	8	0,88	2,21	1,39	1.21	0,51
<b>TG</b> (g/L)	8	0,66	3,91	1,82	1.84	1,035
<b>CRP</b> (mg/L)	5	2,00	192,00	60,40	6	83,54
<b>Glycémie</b> (mg/L)	6	0,77	1,10	0,93	0.91	0,15
<b>Na<sup>+</sup></b> (mEq/L)	8	131,2 0	136,00	133,90	135.05	2,21
<b>K<sup>+</sup></b> (mEq/L)	8	3,40	4,60	3,95	3.96	0,47
<b>Cl<sup>-</sup></b> (mEq/L)	8	98,00	103,50	101,67	102.45	1,94
<b>Hémoglobine</b> (g/dL)	9	7,30	13,30	9,80	9.80	1,94
<b>Hte</b>	9	21,70	40,00	29,97	29.70	5,31

(%)						
<b>Plqt</b> (x10 <sup>3</sup> el/mm <sup>3</sup> )	9	134	936,0	423,11	323	292,30
<b>E-type</b> , Ecart type ; <b>Min</b> ,Minimum ; <b>Max</b> ,Maximum ; <b>Med</b> ,Médiane						

## 6. CORRELATION ENTRE LA CLAIRANCE DE LA CREATININE ET LES TAUX PLASMATIQUES DE LA VANCOMYCINE :

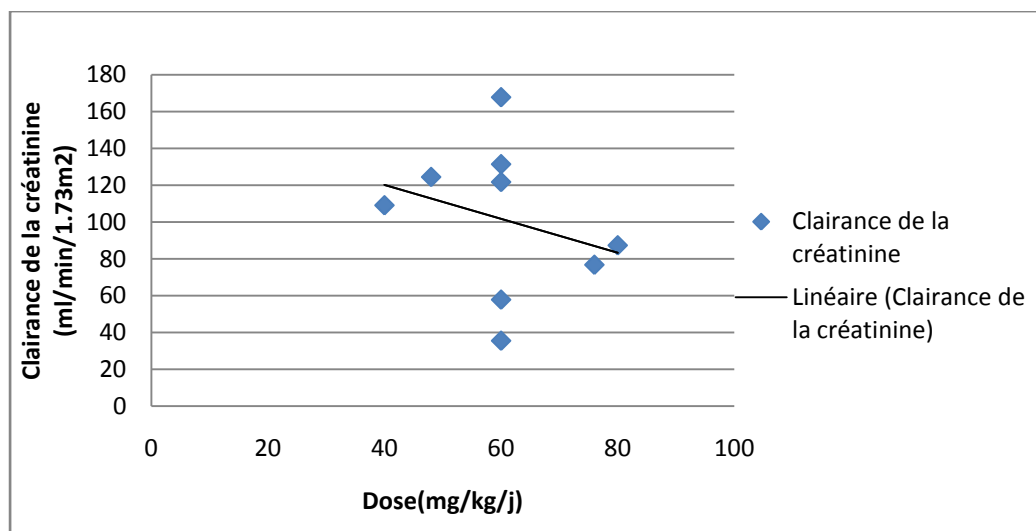
La clairance de la créatinine des patients a été calculée à partir de la formule de *Schwartz*(cf. annexe 3)

**Tableau 17 : Créatinine, Clairance et taux plasmatiques de la vancomycine**

N°	Créatinine (mg/L)	Clairance de la créatinine (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	TR (mg/L)	PS (mg/L)
1	7	109.15	3.9	/
2	4	76.80	35.4	/
3	4	131.50	3.7	21
4	5	121.81	5.7	30
5	3	87.38	18.1	38.7
6	3	167.90	8.4	23.4
7	5	57.85	7.9	40.8
8	9	124.54	13.9	49.7
9	7	35.51	26	>50

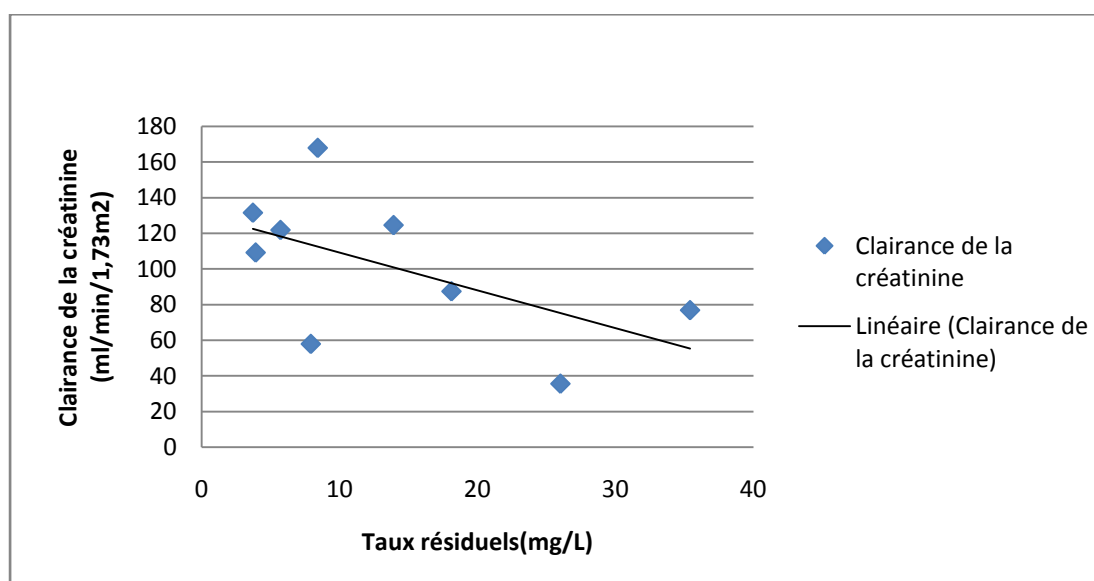
PS, Pics Sériques ; TR, Taux Résiduels

Une corrélation faible a été retrouvée entre la clairance de la créatinine et les doses de la vancomycine (Figure 10), la clairance de la créatinine et les taux résiduels de la vancomycine (Figure 11), et enfin la clairance de la créatinine et les pics sériques de la vancomycine (Figure 12). Le coefficient de Pearson, était de (R= -0.28, p=0.47), (R= -0.57, p=0.11) et (R= -0.69, p= 0.08) respectivement.



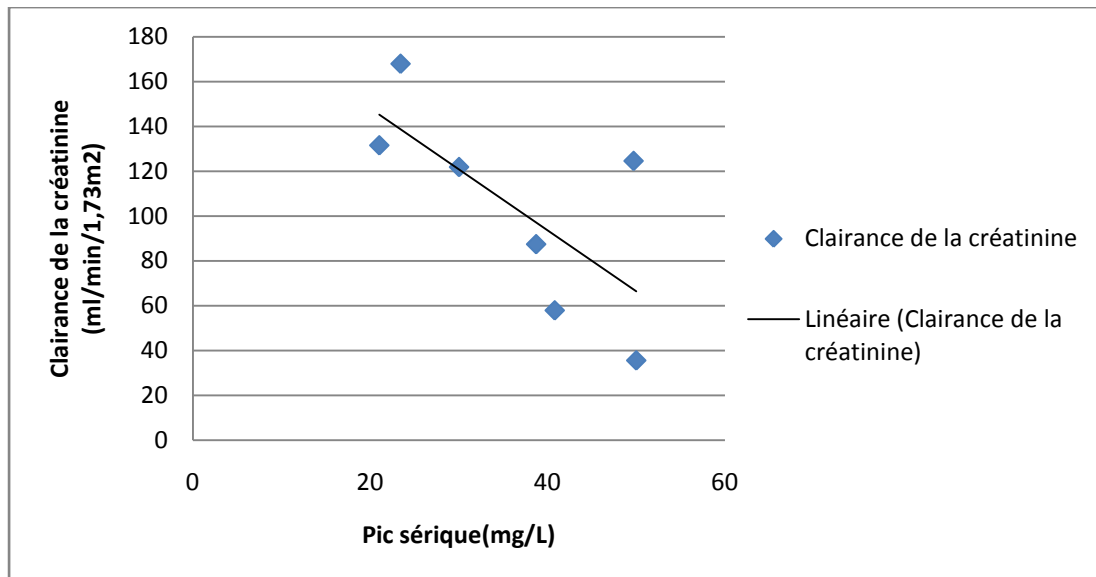
R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0,7 et 1, modérée entre 0,7 et 0,3 et faible ou insignifiante au dessous de 0,3)

**Figure 10: Corrélation entre la clairance de la créatinine et les doses de la vancomycine**



R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0,7 et 1, modérée entre 0,7 et 0,3 et faible ou insignifiante au dessous de 0,3)

**Figure 11 : Corrélation entre la clairance de la créatinine et les taux résiduels de la vancomycine**



R de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0,7 et 1, modérée entre 0,3 et 0,7 et faible ou insignifiante au dessous de 0,3)

**Figure 12 : Corrélation entre la clairance de la créatinine et les pics sériques de la vancomycine**

# DISCUSSION

---

## 1. LIMITES DE L'ETUDE :

Notre étude devait inclure les nouveau-nés hospitalisés au niveau du service de néonatalogie de l'EHS Mère-Enfant de Tlemcen, recevant de la vancomycine. Mais faute de recrutement : un seul nouveau-né avait reçu la vancomycine pendant la période d'étude, mais n'a pas pu être prélevé ; cela n'a pas été possible. La décision a été ainsi prise au début du mois de février d'élargir la population d'étude aux nourrissons et aux enfants hospitalisés au niveau du service de pédiatrie EHS Mère-Enfant.

Le petit nombre des patients est dû au faible taux de prescription de la vancomycine. Cet antibiotique étant réservé principalement aux infections nosocomiales.

La population d'étude était constituée de neuf patients ; cinq enfants (trois garçons et deux filles) et quatre nourrissons (trois garçons et une fille). Une analyse sur un plus grand nombre de patients aurait été préférable.

Enfin, notre étude devait comprendre des prélèvements pour des cultures bactériologiques afin d'isoler et d'identifier les organismes pathogènes et de déterminer leur sensibilité à la vancomycine. Cela n'a pas pu être réalisé, en raison des difficultés principalement d'ordre organisationnel.

## 2. ADEQUATION DES DOSES DE LA VANCOMYCINE :

Pour un intervalle thérapeutique des TR visé se situant entre 10 et 20 mg/L ; 5 patients (56%) avaient des TR inférieurs à 10 mg/L et 2 (22%) avaient des taux supérieurs à 20 mg/L ; et pour un intervalle thérapeutique des pics sériques (PS) visé se situant entre 30 et 40 mg/L ; 2 patients (28%) ont eu un PS inférieur à 30 mg/L et 3 (43%) supérieur à 40 mg/L.

Les proportions des valeurs comprises dans les intervalles cibles étant faibles, le risque serait d'être inefficaces et d'induire une résistance bactérienne à la vancomycine en cas de TR et/ou de PS infra thérapeutiques ou de toxicité en particulier rénale en cas de valeurs supra thérapeutiques.

Nos résultats sont comparables avec d'autres séries de la littérature. Ainsi, dans l'étude rétrospective de Delicourt A *et al.* portant sur 30 patients hospitalisés au centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et traités par la vancomycine pendant cinq jours

ou plus et ayant eu au moins un dosage de concentration sérique au cours de la période de traitement, 60 % des patients avaient des TR inférieurs à 5 mg/L (cible: 20 à 40 mg/L) et 33 % des patients des PS inférieurs à 20 mg/L (Cible : 20 à 40 mg/L) au cinquième jour de traitement de vancomycine. Les auteurs ont conclu que la pratique actuelle ne permet pas d'obtenir des concentrations sériques dans les intervalles cibles. L'utilisation d'un intervalle plus large pour le taux résiduel pourrait être donc envisagée.

Dans l'étude de Mariani-Kurkdjian *P et al* dont le but était de rapporter les taux sanguins initiaux de vancomycine réalisés au moment du TR avant ajustement éventuel de la prescription au cours d'une période de 10 ans à l'hôpital Robert-Debré dans le service de microbiologie. Un total de 3759 enfants âgés, de 1 mois à 15 ans, et 358 nouveau-nés a été étudié. Sur les 3759 enfants âgés, de plus de 1 mois, 2059 (55 %) avaient des TR insuffisants (< 10 mg/L) et 24 % des TR élevés (> 15 mg/L). Chez les 358 nouveau-nés, 43 % avaient des TR inférieurs à 10 mg/L et 31 % des TR supérieurs à 15 mg/L, potentiellement toxiques. Sur l'ensemble des patients, 425 ont eu à la fois la mesure du TR et la détermination de la CMI de la vancomycine pour la souche présumée responsable de l'infection. Le rapport TR/CMI était initialement inefficace car inférieur à 4 chez 50 % des patients et supérieur à 10 chez 5 % des patients. Les auteurs ont conclu que la surveillance des TR est indispensable pour optimiser le traitement dans le suivi thérapeutique des enfants ayant une infection à *S. aureus* ou à SARM.

### 3. EVALUATION DE LA NEPHROTOXICITE :

Dans notre population, 67% des patients ont reçus des médicaments potentiellement néphrotoxiques.

Pour évaluer la néphrotoxicité des patients, il fallait comparer les valeurs de base de créatinine sérique (avant l'administration de la vancomycine ou le jour le plus près du début de son administration) aux valeurs finales (dernier jour de traitement à la vancomycine).

La néphrotoxicité a été définie comme une augmentation de 50 % ou plus de la valeur finale par rapport à la valeur de base.

Dans notre étude, on n'a pas pu calculer l'incidence de la néphrotoxicité, le facteur limitant étant le fait que trois patients seulement (Observations 2 ; 5 et 6) avaient

bénéficié d'un bilan rénal avant l'administration de la vancomycine. Néanmoins, on n'a pas noté d'augmentation de la valeur de la créatinine chez ces patients en comparant les valeurs trois jours avant l'administration et dix, cinq et dix jours de traitement respectivement.

Pour les autres patients, le bilan rénal (urée, créatinine et ionogramme sanguin) fait en parallèle avec le dosage sanguin de la vancomycine, une seule perturbation a pu être mise en évidence. Il s'agissait d'un nourrisson de sexe féminin âgée de deux mois (Observation N°9), qui avait des valeurs normales à l'admission, et chez qui, on a noté une augmentation de la valeur de la clairance de créatinine égale à  $35.51 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . Cette patiente avait un taux résiduel et un pic sérique supérieurs aux valeurs cibles. La clairance de la créatinine a sensiblement augmenté à l'arrêt du traitement.

Dans l'étude rétrospective de Ragab A *et al.* portant sur 265 cas, admis aux soins intensifs où l'âge était compris entre une semaine et 15 ans avaient des valeurs de créatinine normales qui ont reçu la vancomycine plus de 48 heures entre octobre 2010 et septembre 2012. La néphrotoxicité a été définie comme une augmentation de la créatinine sérique de  $\geq 0,5 \text{ mg/dL}$  ou  $\geq 50\%$  d'augmentation de base sur deux jours. Les patients ayant des concentrations sériques résiduelles moyennes  $\geq 10 \text{ mg/L}$  ont été comparés avec un groupe de creux inférieur. La toxicité rénale a eu lieu dans 72 (27,2%) des cas étudiés. Les taux résiduels  $>10 \text{ pg/dl}$  ont été retrouvés chez 59 patients pédiatriques souffrant de la néphrotoxicité (Versus 13 patients ayant des  $\text{TR} < 10 \text{ mg/L}$ ,  $p=0.03$ ). De plus, les patients à qui des aminosides ont été administrés de façon concomitante avec la vancomycine, ont montré une incidence significativement plus élevée de toxicité rénale (Versus Vancomycine seule,  $p < 0.05$ ). La surveillance continue de la fonction rénale et des taux plasmatiques de la vancomycine chez les enfants admis aux soins intensifs recevant de la vancomycine et, de surcroît quand elle est associée aux aminoglycosides, est obligatoire.



# CONCLUSION

---

La vancomycine est un antibiotique fréquemment utilisé dans les infections sévères à SARM ou dans des infections moins sévères à germes sensibles en cas d'allergie à d'autres antibiotiques. Cet antibiotique a une néphrotoxicité concentration dépendante. Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles et maximales et l'adaptation des posologies sont nécessaires.

Afin d'étudier dans notre population pédiatrique, la toxicité et en particulier la néphrotoxicité, des dosages sanguins de la vancomycine ont été réalisés pour voir si les taux résiduels et les pics sériques sont compris entre les intervalles thérapeutiques cibles. Néanmoins, les proportions des valeurs comprises dans les intervalles cibles étant faibles, le risque serait d'être inefficaces et d'induire une résistance bactérienne à la vancomycine en cas de TR et/ou de PS infra thérapeutiques ou de toxicité en particulier rénale en cas de valeurs supra thérapeutiques.

Les résultats de notre étude et la revue de la littérature mettent l'accent sur la nécessité et l'intérêt du suivi thérapeutique de la vancomycine, notamment, dans le cas des infections sévères pour les terrains particuliers comme la population pédiatriques. Ce qui implique une collaboration étroite entre cliniciens et pharmaciens toxicologues.

# BIBLIOGRAPHIE

---

**B**

**Bartelink IH.** Clin Pharmacokinet 2006; 45 (11): 1077-109722

**Boutten A.** Créatinine. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Biologie clinique, 90-10-0345,2010

**C**

**Capitano B, Frye R.F, Matzke G.R.** Vancomycin. In: Murphy J.E. Clinical Pharmacokinetics. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2008. p. 329-44.

**Claudet.** Valeurs biologiques en pédiatrie 2011. <http://www.doc-dz.com>  
<http://www.pediatrie.forumactif.com>

Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie. Rapport du comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie (*Clin Microbiol Infect* 1996 ; 2 (suppl 1). 32<sup>e</sup> réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti infectieuse Paris- novembre 2012.

**Courvalin P, Goldstein F, Philippon A, Sirot J.** *L'antibiogramme*. Paris MPC Vidéom ; 1985. (Elsevier Masson SAS). Médecine et maladies infectieuses. Doi : 10 .1016/j .medmal 2012 .02.001.

**Courvalin P, Leclercq R, Bingen E.** Fiches techniques. In : Courvalin P, Leclercq R, Bingen E. editors. *Antibiogramme*. Paris : ESKA ; 2007.p 619-52

**D**

**Davani S, Muret P, Royer B, Hoen B, Kantelip JP.** Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des principaux antibiotiques. Annales de Biologie Clinique. Novembre – Décembre. 2002, Vol. 60, 6, pp. 655-61.

**Delicourt A, Touzin K, Lavoie A, Therrien R, Lebel D.** Suivi des concentrations sériques de la vancomycine en pédiatrie (*Monitoring of vancomycin in pediatrics*) (Elsevier Masson SAS). Médecine et maladies infectieuses. Doi : 10 .1016/j .medmal 2012 .02.001.

**Drugeon H, Legallou F, Caillon J.** Méthodes d'étude de L'activité Bactéricide.

**E**

**Elodie Lainey, Marc Boirie, Odile Fenneteau.** Hémogramme en pédiatrie : variations physiologiques. EMC (Elsevier Masson SAS Paris). Revue Francophone des Laboratoires - Novembre 2009 - n°416.

**Elting LS, Rubenstein EB, Kurtin D, Rolston KV, Fangtang J, Martin CG, et al.** Mississippi mud in the 1990s: risks and outcomes of vancomycin-associated toxicity in general oncology practice. *Cancer* 1998; 83(12): 2597-2607.

## G

**Glatard Anaïs.** (2013). *Comparaison de différentes formules d'estimation de la fonction rénale pour la prédiction des concentrations de vancomycine en gériatrie par une approche de population.* Thèse de doctorat non publiée. Université CLAUDE BERNARD – LYON 1.

**Goetz MB, Sayers J.** Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:325—34.

**Goldstein F.** Limites de l'antibiogramme. In : Courvalin P, Goldstein F, Philippon A, Sirot J, editors. *L'antibiogramme.* Paris MPC Vidéom ; 1985.p. 19-22.

## H

**Helgason KO, Thomson AH, Ferguson C.** A review of vancomycin therapeutic drug monitoring recommendations in Scotland. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(6): 1398-1399.

**Henard S, Rabaud C.** Glycopeptides. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, 5-0060,2012

<http://microcsb.net/IMG/pdf/generalite-4.pdf>

[http://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/particularites-de-l-adm-med-chez-enfants-et-pa\\_1413387203533-pdf](http://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/particularites-de-l-adm-med-chez-enfants-et-pa_1413387203533-pdf).

**Huet C.** Principes de mesure de la sensibilité aux antibiotiques .CMI/CMB. EMC Elsevier Masson SAS Paris), Encyclopédie Médico-Biologique, 90-60-0270, 2007  
In : Courvalin P, Drugeon H, Flandrois JP, Goldstein F, editors. *Bactéricidie.* Paris : Maloine ; 1990.p. 113-26.

## J

**Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH.** A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther* 2007; 29(6): 1107-1115

**Jehl F, Koebel C.** Antibiotiques – bactéries : une relation (pharmaco) dynamique. Actualités en infectiologie. (EMC Elsevier Masson SAS Paris) revue francophone des laboratoires Juillet- Août 2011 - n°434.

**K**

**Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard Bagnis C.** Toxicité rénale des médicaments. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Néphrologie & Thérapeutique (2010) 6, 58—74.

**Kearns GL et al.** *N Engl J Med* 2003;349:1157-6723

**Kitzis MD, Goldstein FW.** Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(1):92-95.

**Kleina JP, Gorsya T.** Vérification des performances d'une méthode : l'étude de la sensibilité aux antibiotiques par la technique des e-test. EMC (Elsevier Masson SAS Paris) revue francophone des laboratoires - avril 2014 - n°461.

**L**

**La détection des bactéries multi-résistantes aux antibiotiques** Pourquoi ? Qui ?

Comment ? Détection de la résistance chez les staphylocoques. *Option Bio.* mardi 26 février 2013 n° 485. Source : d'après une communication de O. Dumitrescu (Lyon)

**Lacarelle B, Baltasat A, Bouquet S, Venisse N (2003) :** Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. *Biologie clinique* [90-45-0065] .

**Leclercq R, Soussy CJ, Drugeon HB, Auzou M, Moniot-Ville N.** Influence majeure des lots de Mueller- Hinton sur les CMI de la téicoplanine vis-à-vis des staphylocoques à coagulase négative. Paris : 21e Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI; 2001).

**Levine DP.** Vancomycin: A History. *Clin Infect Dis* 2006; 42(1): S5-S12.

**Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL.** Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(4): 1330-1336.

**Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, Rodvold KA, Drusano GL.** Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2009; 49(4): 507-514

**M**

**Mahri S, Nebbali N.** (Février 2012). *IMMUNOANALYSE ET TOXICOLOGIE Dosage de la Vancomycine Immunoturbidimétrie et HPLC-DAD.* Mémoire de fin d'études non publié. Université D'ALGER.

**Mariani-Kurkdjian P, Nebbad3 H, Aujard Y, Bingen E.** Surveillance des taux sériques de vancomycine dans le traitement des infections à staphylocoque en

pédiatrie (*Monitoring serum vancomycin concentrations in the treatment of Staphylococcus infections in children*). (Elsevier Masson SAS).

10.1016/j.arcped.2008.08.016 Archives de Pédiatrie 2008;15:1625-1629

**Marraffa J, Guharoy R, Duggan D, Rose F, Nazeer S.** Vancomycin-induced thrombocytopenia: a case proven with rechallenge. *Pharmacotherapy* 2003; 23(9): 1195-1198

**Marsot A, Boulamery A, Bruguerolle B, Simon N.** Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses. *Clin Pharmacokinet* 2012; 51(1): 1-13.

**Meley R.** Vancomycine. Cahier de formation biologie médicale, Dosage des médicaments tome II, BIOFARMA, N°18 . 2000.

**Miles MV, Li L, Lakkis H, Youngblood J, McGinnis P.** Special considerations for monitoring vancomycin concentrations in pediatric patients. *Ther Drug Monit* 1997;19(3):265–70.

**Moffat AC, Osselton MD, Widdop B (2004).** Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 3rd . s.l. : Pharmaceutical Press. 2004.

**Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ.** Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(13): 925-942.

**Murphy JE, Gillespie DE, Bateman CV.** Predictability of vancomycin trough concentrations using seven approaches for estimating pharmacokinetic parameters. *Am J Heal-Syst Pharm* 2006; 63(23): 2365-2370.

## O

**Okamoto G, Sakamoto T, Kimura M, Ukishima Y, Sonoda A, Mori N, et al.** Serum cystatin C as a better marker of vancomycin clearance than serum creatinine in elderly patients. *Clin Biochem* 2007; 40(7): 485-490.

## R

**Ragab AR, Al-Mazroua MK, Al-Harony MA (2013).** Incidence and Predisposing Factors of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Children. 2: 622 doi:10.4172/scientificreports. Page 622

**Raverdy et al.** *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68: 1179–1182

**Roland Leclercq, Vincent Cattoir**, Bactéries à Gram positif et glycopeptides (EMC Elsevier Masson SAS Paris) revue francophone des laboratoires - septembre-octobre 2012 - n° 445.

**Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering RJ, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR et Levine DP (2009)**. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists *American Journal of Health-System Pharmacy* January 1.2009, vol. 66 (no.1)82-98.

**Rybak MJ, Albrecht LM, Boike SC, Chandrasekar PH**. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J Antimicrob Chemother* 1990 ; 25: 679—87.

**Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter 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): 325-327.

## S

**Sadoh S, Tsuji Y, Tsukamoto K**. [Correlation of pharmacokinetic parameters with serum vancomycin concentration in elderly patients with malignancies]. *Yakugaku Zasshi* 2010; 130(1): 69-73.

**Sakoulas G et al**. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):699–704.

**Sakoulas G et al**. *J Infect Dis*. 2003;187(6):929–938.

**Soussy CJ**. Antibiotiques, généralités. In : Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C, editors, *Précis de bactériologie cliniques*. Paris : Eska ; 2000.p.557-76

**Suzuki Y, Kawasaki K, Sato Y, Tokimatsu I, Itoh H, Hiramatsu K, et al**. Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus pneumonia. *Chemotherapy* 2012; 58(4): 308-312.

## T

**Taieb F, Le Monnier A, Bille E, Lanternier F, Mechai F, Ribadeau-Dumas F, Maenulein E, Forgeb C, Corriol O, Nassif X, Lortholary O, Zahar, J-R**.

Optimisation de la prescription de la vancomycine : étude prospective



observationnelle dans un centre hospitalo-universitaire parisien. *Médecine et maladies infectieuses* 40 (2010) 273–278.

**Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM.** Pediatric and neonatal dosage handbook. 18th ed. 2011-2012 Lexicomp. Neonatal formulary.

**Tazi A, Bricaire F.** Choix d'un antibiotique. EMC (Elsevier Masson SAS Paris). *Traité de Médecine Akos*, 4-0840, 2007

**Thatte L, Vaamonde CA.** Drug-induced nephrotoxicity: the crucial role of risk factors. *Postgrad Med* 1996;100:83—4 (87—8).

**Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM.** Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(5): 1050-1057.

**Tsuji BT et al.** *Agents Chemother.* 2007;51(3):1089–91.

**Tsuji Y, Hiraki Y, Mizoguchi A, Sadoh S, Sonemoto E, Kamimura H, et al.** Effect of various estimates of renal function on prediction of vancomycin concentration by the population mean and Bayesian methods. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(4): 465-472.

## V

**Vancomycine,** Résumé des caractéristiques du produit (SKPF-08.13-1/20)  
<https://www.vumc.nl/afdelingen-themas/30927/356161/6782244/vancomycine.pdf>

## W

**Wysocki M, Delatour F, Faurisson F, Rauss A, Pean Y, Misset B, et al.**

Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe Staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45(9): 2460-2467.

## Y

**Yamamoto M, Kuzuya T, Baba H, Yamada K, Nabeshima T.** Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *J Clin Pharm Ther* 2009; 34(4): 473-483

**Yasuhara M, Iga T, Zenda H, Okumura K, Oguma T, Yano Y, et al.** Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese adult patients. *Ther Drug Monit* 1998; 20(2): 139-148.

**Z**

**Zegbeh H, Bleyzac N, Berhoune C, Bertrand Y.** Vancomycine : quelles doses pour une meilleure efficacité en hémato-oncologie pédiatrique? (Elsevier Masson SAS). Archives de Pédiatrie 18 :850-855,2011.

**Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C.** Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. Clin Nephrol 2005;64: 155—8.

# ANNEXES

---

## **ANNEXE 1 : FORMULAIRES DE CONCENTEMENTS ECLAIRES**

### **Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère et Enfant de Tlemcen Service de Néonatalogie**

**Projet de recherche** : «Néphrotoxicité de la vancomycine en période infantile».

*Mlle. Mehiaoui S ; Pr Smahi M.C*

#### ***Consentement éclairé des parents***

(Art. 168/2 de la loi 90-17 du 31-07-90- J.O. du 15-08-90)

Les infections bactériennes représentent l'une des causes les plus fréquentes de la morbi-mortalité chez les enfants. Les antibiotiques constituent le traitement de référence de ces infections. Comme tout médicament les antibiotiques ne sont dénués d'effets indésirables. La vancomycine, antibiotique antistaphylococcique majeur, peut être responsable d'une néphrotoxicité. Pour cela, la fonction rénale des enfants doit être monitorée au cours du traitement.

Pour connaître l'ampleur de ce problème chez les enfants qui sont sous vancomycine, un travail est entrepris dans le service.

Il s'agit de dépister par un prélèvement biologique la néphrotoxicité qui peut en résulter, et rechercher par un questionnaire pré établi les facteurs de risque augmentant cette néphrotoxicité.

Ceci permettra en outre d'adapter la posologie, aidée par le suivi thérapeutique de la vancomycine, qui est indispensable en cas d'altération même modérée de la fonction rénale.

Votre accord et votre collaboration sont donc souhaités pour la réalisation de ce travail.

Votre adhésion à ce travail est tout à fait libre. En cas de refus, on ne vous demandera pas les motifs et vous continuerez à bénéficier des prestations de notre service, selon les modalités habituelles.

Date :

Signature :

## المؤسسة الا ستشفائية المتخصصة للأم و الطفل تلمسان مصلحة طب الأطفال

مشروع البحث : "التسمم الكلوي للفونكومييسين عند الأطفال "  
الآنسة مهياوي س, الأستاذ سماحي م.ش

### الموافقة المسبقة للوالدين

(المادة 2/168 من قانون 17-90 بتاريخ 31-07-90- ي س بتاريخ 15-08-90 )

الالتهابات البكتيرية هي واحدة من أكثر الأسباب شيوعا لأمراض ووفيات الأطفال. المضادات الحيوية هي العلاج الأمثل لهذه الالتهابات . مثل أي دواء، المضادات الحيوية ليست خالية من الآثار الجانبية. فونكومييسين، المضاد الحيوي المضاد للمكورات العنقودية الكبرى، قد يكون مسؤولا عن تسمم كلوي. لهذا، يجب مراقبة وظائف الكلى عند الأطفال خلال فترة العلاج .

لمعرفة حجم هذه المشكلة عند الأطفال الذين يعالجون بهذا المضاد الحيوي، يجرى بحث في المصلحة.

و للكشف عن التسمم الكلوي الذي قد ينجم، يتم أخذ عينة دم والبحث بواسطة استبيان عن عوامل الخطر التي قد تضاعف من حدة هذا الأثر الجانبي.

سوف يسمح هذا البحث بتعديل الجرعة، عن طريق المراقبة العلاجية لهذا المضاد الحيوي، وهو أمر ضروري في حالة ضعف في وظيفة الكلى.

و المطلوب موافقتكم وتعاونكم لتحقيق هذا العمل.

المشاركة في هذا العمل ليست إجبارية. في حالة الرفض، فإننا لن نطلب منكم السبب، وسوف تستمرون في الحصول على الفوائد التي نقدمها في المصلحة، و بالطريقة المعتادة.

التاريخ:

الإمضاء:

## ANNEXE 2 : QUESTIONNAIRES

EHS TLEMCEN

Service de Pédiatrie

**Dosage de la Vancomycine**  
**Fiche de renseignements**
N° Questionnaire : ❖ *Identification du patient :*Nom/ prénom : .....Date de naissance : //Sexe:(1. Masculin, 2. Féminin) Taille : cm **Percentile** Poids : Kgg **Percentile** Périmètre crânien : cm **Percentile** 

Traité pour : .....

Adresse complète : .....

N° de téléphone :  ❖ *ATCD Familiaux :*✓ **Père :**Age : 

ATCD médico-chirurgicaux : .....

✓ **Mère :**Age : 

ATCD médico-chirurgicaux : .....

Gestité : **Parité** ✓ **Consanguinité :**OuiNon❖ *Type d'infection*✓ **Infection localisée :** .....✓ **Septicémie :**Avec choc septique  Sans choc septique ❖ *Pathologies associées :* .....❖ *Traitements associés :*

Médicament	Posologie	Rythme d'administration

❖ *Evolution :*

Date d'admission :	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Durée de séjour (jour) :	<input type="text"/> <input type="text"/>
Décès :	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

❖ *Examens biologiques :*

Urée : .....	Hb : .....
Créatinine : .....	Ht : .....
Clairance calculée : .....	Pqt.....
CRP : .....	Glycémie : .....
Bilirubine : .....	TG : .....
Albumine : .....	Cholestérol : .....
TGO/TGP : .....	
Ionogramme Sanguin: Na+.....K+.....Cl-.....	

❖ *Vancomycine :*

Dose de charge(mg/Kg/j):	<input type="text"/> <input type="text"/>
Dose d'entretien unitaire (mg/Kg/j	<input type="text"/> <input type="text"/>
Administrations journalières :	<input type="text"/>
Date du début du traitement :	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Dernière modification de la posologie :	<input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>
Dernière prise de la vancomycine le <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	Heure : <input type="text"/> <input type="text"/> H <input type="text"/> <input type="text"/>

❖ *Prélèvement :*

Date : <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="text"/>	Heure: <input type="text"/> <input type="text"/> H <input type="text"/> <input type="text"/>
--	--

❖ *Résultats :*

C <sub>min</sub> (mg/L):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
C <sub>max</sub> (mg/L):	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

**CHU TLEMCEM**

Service de médecine nucléaire

**Fiche du Suivi thérapeutique de la  
Vancomycine**

N° d'enregistrement .....

❖ **Etablissement de soin :**

Médecin traitant : .....

Service demandeur : .....

N° de téléphone : .....

❖ **Identification du patient :**

Nom/ prénom : ..... Date de naissance : ..... / ..... / .....

Sexe: ..... Taille : ..... Poids : .....

Adresse complète : .....

N° de téléphone : .....

Traité pour : .....

❖ **Infection bactérienne :****Etiologie-gravité :**

Infections documentée microbiologiquement (préciser) : .....

Pathogènes : ..... sensibilité a la vancomycine : ..... CMI (mg/L) : .....

Infection documentée cliniquement (préciser) :

 Fièvre d'origine indéterminée  Choc septique  autres : .....**Localisation :** .....**Pathologies sous-jacentes :** .....❖ **Co-morbidité et facteurs de risque** Insuffisance rénale Hemodialyse Hépatopathie insuffisance cardiaque instabilité hémodynamique (préciser) Chirurgie (préciser) Autre co-morbidité (préciser)

.....

❖ **Examens biologiques :****Bilan rénal****Bilan hépatique**

FNS : .....

Urée : .....

TGO/TGP : .....

Ionogramme : .....

Créatinine : .....

TG/Cholestérol : .....

Glycémie : .....

Uricémie : .....

Bilirubine : .....

Albumine : .....

❖ **Vancomycine :**

Dose de charge, date/mg: ..... Dose d'entretien unitaire (mg) : .....

Administrations journalières : ..... Voie d'administration : .....

Date du début du traitement : ..... / ..... / .....

Dernière modification de la posologie : ..... / ..... / .....

Dernière prise de la vancomycine le : ..... / ..... / ..... Heure : .....

❖ **Raison de la demande du dosage :** Manque d'efficacité  Toxicité  Contrôle  Suspicion d'interaction  
médicamenteuse.



❖ **Prélèvement** : Date : ..... / ..... / .....      Heure: .....

❖ **Résultats** :  $C_{\min}$  : .....       $C_{\max}$  : .....

❖ **Réponse de l'infection au traitement antibiotique** :

Réponse complète     Réponse partielle     stable     Détérioration

❖ **Traitement associé** :

Medicament	Posologie	Rythme d'administration

### ANNEXE 3 : CALCULS DE LA CLAIRANCE DE CREATININE

#### Formule de Schwartz :

$$\text{DFG (ml/min)} = (\text{K} \times \text{T}) / \text{PCr}$$

T : Taille (cm)

PCr : Créatinine plasmatique ( $\mu\text{mol/L}$ )

**Tableau 1 : Constante K en fonction de l'âge**

	<b>K</b>
<b>Nouveau-né</b>	29
<b>Nourrisson</b>	40
<b>Enfant &lt;12 ans</b>	49
<b>Garçon 12-21 ans</b>	62
<b>Fille 12-21 ans</b>	53

**Tableau 2 : Normes de Clairance de la créatinine en fonction de l'âge (Claudet, 2011)**

<b>Clairance</b>	<b>ml/mn/1.73m<sup>2</sup></b>	<b>ml/s/1.73m<sup>2</sup></b>
<b>N-Né &lt; 8 jrs</b>	20-50	0.33-0.83
<b>&gt; 8 jrs</b>	40-65	0.66-1.08
<b>Nourrisson &lt; 3 mois</b>	50-80	0.83-1.33
<b>3-12mois</b>	65-110	1.08-1.83
<b>Enfant-adolescent</b>	90-140	1.50-2.33

## ANNEXE 4 : VALEURS BIOLOGIQUES EN PEDIATRIE

### ➤ Biochimie :

Tableau 1 : Normes des paramètres biologiques selon l'âge (Claudet, 2011)

Paramètre	N-Né	Nourrisson	Enfant
<b>Glucose à jeûn</b>	0,60 à 0,80 g/l 3,30 à 4,50 mmol/l	0,60 à 0,90 g/l 3,30 à 5,00 mmol/l	0,60 à 0,90 g/l 3,30 à 5,00 mmol/l
<b>Bilirubine</b>	<50mg/L <85.5µmol/l	<50mg/L <85.5µmol/l	6 à 14mg/l 10 à 24µmol/l
<b>Cholestérolémie</b>	0,50 à 1,35 g/l 1,30 à 3,5mmol/l	0,70 à 1,75g/l 1,80 à 4,5mmol/l	1,10 à 2,00g/l 2,9 à 5,20mmol/l
<b>Triglycérides</b>	0,40 à 1,37 g/l 0,45 à 1,54mmol/l	0,40 à 1,37 g/l 0,45 à 1,54mmol/l	0,40 à 1,15 g/l 0,45 à 1,31mmol/l
<b>Urée</b>	0,05 à 0,25 g/l 0,85 à 4,15mmol/l	0,10 à 0,40 g/l 1,70 à 6,70mmol/l	0,15 à 0,45 g/l 2,50 à 7,5mmol/l
<b>Créatinine</b>	2,30 à 5,6mg/l 20 à 50µmol/l	2,30 à 5,6mg/l 20 à 50µmol/l	4,00 à 10,0mg/l 35 à 90µmol/l
<b>CRP</b>	< 10mg/l	< 10mg/l	< 10mg/l
<b>Albumine</b>	30-42 g/l	33-48 g/l	33-48 g/l
<b>ASAT</b>	31 à 110UI/l	20 à 60UI/l	10 à 40UI/l
<b>ALAT</b>	5 à 40UI/l	5 à 40UI/l	10 à 40UI/l

Tableau 2 : Valeurs normales du ionogramme sanguin (mEq/L) (Claudet, 2011)

Âge	Na+	K+	Cl-
<b>Nouveau-né</b>	130-146	3,6-5,7	95-110
<b>Nourrisson</b>	133-146	4-5,3	95-110
<b>Enfant</b>	136-146	3,5-5	98-105

**Tableau 3: Facteurs de conversion d'unités des paramètres biologiques**

Paramètre	Facteurs de conversion d'unités
Glucose	$\text{g/L} \times 5,55 = \text{mmol/L}$ $\text{mmol/L} \times 0,18 = \text{g/L}$
Bilirubine	$\text{mg/L} \times 1,71 = \mu\text{mol/L}$ $\mu\text{mol/L} \times 0,58 = \text{mg/L}$
Cholestérol	$\text{g/L} \times 2,58 = \text{mmol/L}$ $\text{mmol/L} \times 0,387 = \text{g/L}$
Triglycérides	$\text{g/L} \times 1,143 = \text{mmol/L}$ $\text{mmol/L} \times 0,875 = \text{g/L}$
Urée	$\text{g/L} \times 16,7 = \text{mmol/L}$ $\text{mmol/L} \times 0,06 = \text{g/L}$
Ionogramme sanguin	$\text{mEq/L} \times 1 = \text{mmol/L}$ $\text{mmol/L} \times 1 = \text{mEq/L}$
Créatinine	$\text{mg/L} \times 8,85 = \mu\text{mol/L}$ $\mu\text{mol/L} \times 0,113 = \text{mg/L}$

➤ **Hémogramme :****Tableau 1 : Valeurs et indices érythrocytaires moyens par catégories d'âge en pédiatrie (moyenne et déviation standard (DS)) (Elodie Lainey *et al*, 2009)**

Catégories d'âge	Hb (g/dl)	Hématocrite (%)	Hématies ( $10^{12}/L$ )	VGM (fL)	TCMH (pg)	CCMH(g/dl ou %)
	moyenne± SD	moyenne± SD	moyenne± SD	moyenne± SD	moyenne± SD	moyenne± SD
<b>Nouveau-né</b>	17,6 ± 2	51,3 ± 5,9	4,92 ± 0,6	104,4 ± 4,8	35,7 ± 1,7	34,4 ± 1,4
<b>2 jours</b>	17,9 ± 2,1	52,2 ± 6,1	5,01 ± 0,6	103,3 ± 5,4	35,6 ± 1,9	34,4 ± 1,5
<b>3 - 7 jours</b>	17,6 ± 2,1	50,5 ± 6	4,98 ± 0,6	101,6 ± 5,4	35,3 ± 1,7	34,5 ± 1,4
<b>8 - 14 jours</b>	15,6 ± 1,7	45,7 ± 3,8	4,52 ± 0,4	101,2 ± 5	34,6 ± 1,9	33,3 ± 1,4
<b>15 jrs - 1 mois</b>	13,4 ± 1,7	39,2 ± 4,9	4 ± 0,5	98,1 ± 5,1	33,5 ± 2,4	32 ± 1,6
<b>1 - 2 mois</b>	11,2 ± 1,1	32,8 ± 3,4	3,65 ± 0,4	90,1 ± 5,5	30,7 ± 1,8	35,1 ± 1,3
<b>2 - 6 mois</b>	11,1 ± 0,9	32,9 ± 2,9	4,05 ± 0,4	81,7 ± 4,1	27,7 ± 1,5	33,9 ± 1,2
<b>6 mois - 2 ans</b>	12 ± 0,9	35,4 ± 2,4	4,66 ± 0,3	76,1 ± 3,2	25,7 ± 1,4	33,9 ± 1,1
<b>2 - 6 ans</b>	12,2 ± 0,7	36,4 ± 2,4	4,67 ± 0,3	77,6 ± 3,3	26,3 ± 1,3	33,9 ± 1,1
<b>6 - 12 ans</b>	12,7 ± 0,8	37,5 ± 2,3	4,68 ± 0,3	80,4 ± 3,4	27,3 ± 1,3	33,9 ± 1
<b>12 - 16 ans</b>	13,5 ± 1,1	39,7 ± 3	4,74 ± 0,4	83,8 ± 4	29,2 ± 1,5	33,9 ± 1,1

**Tableau 2 : Valeurs moyennes des leucocytes de la formule leucocytaires et des plaquettes par catégorie d'âge en pédiatrie (moyenne et déviation standard (SD)) (Elodie Lainey *et al*, 2009)**

Catégorie d'âge	Leucocytes	Polynucléaires neutrophiles		Lymphocytes		Monocytes		Polynucléaires éosinophiles		Polynucléaires Basophiles		Plaquettes
	Moyenne ±SD	Moyenne±SD		Moyenne±SD		Moyenne±SD		Moyenne±SD		Moyenne±SD		
	g/L	%	g/L	%	g/L	%	g/L	%	g/L	%	g/L	g/L
<b>N-Né</b>	17,2 ±7,5	61±12	10,1 ± 5,6	26 ± 9	4,1 ± 1,6	9 ± 3,6	1,56 ± 0,8	1,7 ± 1,8	0,29 ± 0,3	0,17 ± 0,4	0,03 ± 0,06	242 ± 48
<b>1 jour</b>	16,8 ±7,2	59± 11	9,5 ± 4,8	35 ± 11	3,7 ± 1,2	9,9 ± 4,5	1,12 ± 0,6	2,8 ± 2,3	0,32 ± 0,3	0,17 ± 0,3	0,03 ± 0,04	269 ± 64
<b>2 jours</b>	12.6±4.6	57± 11	7,4 ± 3,6	32 ± 11	3,8 ± 1,3	10,2 ± 3,9	1,22 ± 0,6	3,6 ± 3	0,4 ± 0,3	0,16 ± 0,3	0,02 ± 0,03	261 ± 62
<b>3 jours</b>	9.9±3.2	46± 11	4,7 ± 2,2	32 ± 11	3,7 ± 1,2	10,1 ± 4,4	1,18 ± 0,6	3,5 ± 2,7	0,4 ± 0,3	0,16 ± 0,3	0,02 ± 0,04	274 ± 66
<b>4-7 jrs</b>	10.5 ±2.6	37± 11	4 ± 2,3	45 ± 11	4,8 ± 1,5	13,1 ± 5,1	1,36 ± 0,6	4,6 ± 2,6	0,44 ± 0,3	0,16 ± 0,4	0,02 ± 0,04	264 ± 89
<b>8-14jrs</b>	11.7 ±3.4	30± 11	3,6 ± 2,1	56 ± 12	6,1 ± 1,8	12,3 ± 4,3	1,3 ± 0,5	3,5 ± 2,4	0,4 ± 0,3	0,17 ± 0,4	0,02 ± 0,02	359 ± 84
<b>15 j-1mois</b>	10.5 ± 2.3	23± 8	2,4 ± 2,2	61 ± 9	6,4 ± 1,6	10 ± 4,1	1,03 ± 0,4	4,9 ± 3,1	0,52 ± 0,4	0,19 ± 0,4	0,02 ± 0,04	345 ± 72
<b>1-2mois</b>	9.7 ±2.5	21± 10	2 ± 1,4	68 ± 10	6,3 ± 1,9	8,5 ± 3,4	0,79 ± 0,4	3,7 ± 2,3	0,35 ± 0,4	0,19 ± 0,4	0,02 ± 0,03	360 ± 78
<b>2-6mois</b>	10.5± 2.8	23± 9	2,6 ± 1,5	67 ± 9	6,8 ± 2	7,2 ± 3,5	0,77 ± 0,4	3,2 ± 2,3	0,34 ± 0,3	0,35 ± 0,4	0,04 ± 0,05	392 ± 68
<b>6m-2ans</b>	10.4± 3.3	29± 12	3,2 ± 1,7	61 ± 13	6,2 ± 2,1	7,6 ± 3,1	0,77 ± 0,4	2,9 ± 2,3	0,29 ± 0,3	0,34 ± 0,5	0,04 ± 0,05	347 ± 71
<b>2-6ans</b>	8.5 ±2.1	14± 13	3,7 ± 2,5	46 ± 12	4 ± 1,4	7,7 ± 2,8	0,65 ± 0,2	2,9 ± 2	0,32 ± 0,3	0,46 ± 0,4	0,04 ± 0,04	324 ± 67
<b>6-12ans</b>	7.3 ±1.8	46±11	3,5 ± 1,6	41 ± 10	3 ± 0,7	7,7 ± 2,3	0,56 ± 0,2	3,8 ± 2,1	0,3 ± 0,3	0,57 ± 0,4	0,04 ± 0,03	298 ± 59
<b>12-16ans</b>	6.9 ±1.6	52± 11	3,7 ± 1,7	37 ± 10	2,4 ± 0,7	7,9 ± 1,9	0,55 ± 0,2	3 ± 2,3	0,26 ± 0,2	0,49 ± 0,3	0,03 ± 0,02	270 ± 60

## أهمية المراقبة العلاجية والدوائية للفونكومييسين عند الأطفال المقدمة

العلاج ضد الالتهابات البكتيرية يجب أن يكون فعالاً وغير ضار في آن واحد. المنظمة الأمريكية للأمراض المعدية المنظمة الأمريكية للصحة توصيان بالمراقبة العلاجية للفونكومييسين حيث يجب تطبيقها عند شريحة الأطفال لكون أن *la pharmacocinétique* مختلفة مقارنة بالبالغ.

### الأهداف

تحليل العلاقة بين جرعة الفونكومييسين و مستوياته في الدم.

تقييم ومراقبة وظائف الكلى عند الرضع و الأطفال الذين يعالجون بالفونكومييسين

### المناهج

دراسة وصفية أجريت على خمسة أطفال و أربعة رضع عولجوا بالفونكومييسين في مصلحة طب الأطفال في المؤسسة الاستشفائية المتخصصة للأم و الطفل بتلمسان لمدة ثلاثة أيام على الأقل، في الفترة الممتدة ما بين 08 فبراير 2015 و 08 ماي 2015 . بعد موافقة أوليائهم، تم أخذ عينة دم للأطفال لتحديد مستويات الفونكومييسين ومراقبة وظائف الكلى. جمع وتحليل المعطيات تم عن طريق IBM SPSS statistics version 21.

### النتائج

الجرعة المتوسطة للفونكومييسين قدرت ب60 مغ/كغ/اليوم. المجالات العلاجية المحددة للمستويين المتبقي والأقصى هما 10-20 مغ/ل و 30-40 مغ/ل على التوالي. 5 مرضى (56 بالمئة) كان لديهم مستوى متبقي أقل من المجال العلاجي و 2 (22 بالمئة) كان لديهم مستوى متبقي أكثر من المجال العلاجي المحدد. أما المستوى الأقصى، 2 (28 بالمئة) من المرضى كان لديهم مستوى أقل من المجال العلاجي و 3 (43 بالمئة) أكثر من المجال العلاجي.

### الخاتمة

نتائجنا تؤكد ضرورة و أهمية المراقبة العلاجية والدوائية للفونكومييسين خصوصاً عند شريحة خاصة بالأطفال.

الكلمات المفتاحية : فونكومييسين، المراقبة العلاجية والدوائية، المستوى المتبقي، المستوى الأقصى، تسمم كلوي

**Titre : Intérêt du suivi thérapeutique et pharmacologique de la vancomycine en période pédiatrique.**  
**MEHIAOUI Somia.** Mémoire de fin des études pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie.

---

**Résumé :**

Introduction Afin d'optimiser le traitement de l'infection, la thérapeutique antimicrobienne doit être à la fois efficace et non toxique. L'Infectious Diseases Society of America, l'American Society of Health-System Pharmacists et la Society of Infectious Diseases Pharmacists recommandent un monitoring de la vancomycine, qu'il serait intéressant de pouvoir appliquer à la population pédiatrique bien que la pharmacocinétique chez l'enfant soit différente de celle de l'adulte.

Objectifs - Analyser la relation entre les doses thérapeutiques de la vancomycine et ses taux plasmatiques.

- Surveiller et évaluer la fonction rénale chez les nourrissons et les enfants recevant la vancomycine.

Patients et méthodes Etude transversale descriptive portant sur cinq enfants et quatre nourrissons hospitalisés au niveau du service de Pédiatrie de l'EHS Mère-Enfant de Tlemcen, ayant reçu la vancomycine en perfusion discontinue pendant au moins 3 jours, durant la période s'étalant du 08/02/2015 au 08/05/2015. Après consentement éclairé et signé des parents, les patients ont été prélevés pour dosage des taux plasmatiques de la vancomycine (TR 5 min avant la perfusion et PS 30min après la fin de la perfusion), et évaluation de la fonction rénale. Le recueil et l'analyse des données ont été effectués sous IBM SPSS statistics version 21.

Résultats La dose moyenne de la vancomycine était de  $60.4 \pm 12.5$  mg/kg/j. Pour des intervalles thérapeutiques cibles de taux résiduels et de pics sériques (PS) de respectivement 10-20 mg/L et 30-40 mg/L, 5(56%) patients ont présenté des TR infra-thérapeutiques et 2 (22%) ont présenté des TR supra-thérapeutiques, 2 patients (28%) ont présenté des PS infra-thérapeutiques et 3 (43%) ont présenté des PS supra-thérapeutiques.

Conclusion Nos résultats mettent l'accent sur la nécessité et l'intérêt du suivi thérapeutique de la vancomycine, notamment pour les terrains particuliers comme la population pédiatrique.

**Mots clés :** Vancomycine, enfants, néphrotoxicité, suivi thérapeutique, taux résiduels, pics plasmatiques

---

**Therapeutic drug monitoring of vancomycin in toddlers and children.**

---

**Abstract**

Introduction

To optimize infection treatment, Antibiotics must be effective and safe in the same time. The Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists and the Society of Infectious Diseases Pharmacists recommend a monitoring of vancomycin therapy. This monitoring is much important in children because the pharmacokinetic is not the same as in adults.

Objectives -To evaluate the relationships between vancomycin dosing and its serum concentrations.

- To evaluate the renal function in infants and children receiving vancomycin.

Subjects and methods For this descriptive study, five children and four toddlers admitted in the pediatric department of Mother and Child Hospital in Tlemcen, receiving vancomycin for at least 3 days, from 08/02/2015 to 08/05/2015, were enrolled. After parents consent, blood samples were taken to determine the serum concentrations of vancomycin and to evaluate renal function. Data collection and statistical analysis were performed using IBM SPSS statistics version 21.

Results the mean dosing of vancomycin was  $60.4 \pm 12.5$  mg/kg/day. For a residual rate (RR) target of 10-20 mg/L and peak serum (PS) target of 30-40 mg/L, 5 patients (56%) had subtherapeutic and 2 patients (22%) supra-therapeutic RR, 2 patients (28%) had subtherapeutic and 3patients (43%) supra-therapeutic PS.

Conclusion Our results underline the importance of therapeutic drug monitoring of vancomycin in children.

**Key words:** Vancomycin, children, nephrotoxicity, therapeutic drug monitoring, residual rate, peak serum.

---



