

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 ابو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE PHARMACIEN**

THÈME:

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DE LA VANCOMYCINE.

Réalisé par :

AYAD Fatiha

2014 / 2015

Encadreur:

Dr. ABOUREDJAL

Maitre-assistante en toxicologie.

Remerciements

J'exprime mes profonds remerciements à *Dr N. ABOURIJEL*, maitre assistante en toxicologie et ma directrice de mémoire, pour sa présence, sa patience, sa disponibilité, ses précieuses orientations, qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude de ce qu'elle a fait pour la réalisation de ce travail.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui m'ont encouragé et soutenu.

Dédicaces

Je dédie ce travail à :

Mes très chers parents.

Mes frères.

Toute ma famille.

Tous mes Professeurs.

Tous mes collègues.

Tous ceux qui me sont chers.

Liste des tableaux	i
Liste des figures	ii
Liste des abréviations	iii
Introduction	2
CHAPITRE I : Généralités sur les antibiotiques.	
I. Définition	5
II. Classification	5
III. Eléments de choix d'un antibiotique	7
IV. Notion de bactéricidie et bactériostase (CMI/CMB).....	9
V. Résistance aux antibiotiques.....	10
CHAPITRE II : Pharmacologie de la vancomycine.	
I. Historique.....	13
II. Structure	15
III. Propriétés physico-chimiques.....	17
IV. Spectre d'activité.....	17
4.1. Bactéries Gram-positives	17
4.2. Bactéries Gram-négatives	17
4.3. Anaérobies	18
V. Mécanisme d'action	18
VI. Résistance à la vancomycine	19
6.1. Résistance naturelle	19
6.2. Résistance acquise	20
VII. Formes galéniques et mode d'administration	23
VIII. Pharmacocinétique	24
8.1. Absorption	24
8.2. Distribution.....	25
8.3. Métabolisme	26
8.4. Elimination	26
8.5. Facteurs influençant la pharmacocinétique.....	27

IX. Indications et posologie.....	28
9.1. Indications	28
9.1.1. Par voie parentérale	28
9.1.2. Par voie orale	29
9.2. Posologie	29
9.2.1. Par voie parentérale.....	29
9.2.2. Par voie orale	31
X. Contre-indications	32
XI. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi.....	32
11.1. Mises en garde	32
11.2. Précautions d'emploi	33
XII. Effets indésirables.....	35
XIII. Grossesse et allaitement	37
13.1. Grossesse	37
13.2. Allaitement	37
XIV. Surdosage et toxicité.....	38
XV. Interactions médicamenteuses	38
15.1. Interactions souhaitées	38
15.2. Interactions indésirables	39
CHAPITRE III : Suivi thérapeutiques pharmacologique.	
I. Généralités	41
I.1. Définition de STP	41
I.2. Historique	42
I.3. But	44
I.4. Justification	46
I.5. Les paramètres classiquement mesurés en pratique courante.....	47

II. Processus.....	47
II.1. Phase pré-analytique	48
II.2. Phase analytique	51
II.3. Phase post-analytique :.....	53
CHAPITRE IV : Suivi thérapeutiques pharmacologique de la vancomycine.	
I. STP de la vancomycine:.....	58
I.1. But	58
I.2. Population concernée	59
I.3. Processus.....	60
I.3.1. Phase pré-analytique	60
I.3.1.1. Prélèvement	60
I.3.1.2. Transport et conservation	61
I.3.2. Phase analytique	62
I.3.2.1. Paramètre mesuré	62
I.3.2.2. Techniques analytiques.....	63
I.3.2.2.1. Méthodes immunologiques.....	64
I.3.2.2.2. Méthodes chromatographiques HPLC	66
I.3.2.2.3. Méthodes spectrophotométriques	66
I.3.3. Étape post-analytique	67
Conclusion.....	70
Références bibliographiques.....	72
Annexe.....	79
RESUME.	

Tableau I : Antibiotiques groupés par famille, leur origine, et leur spectre d'activité.....	6
Tableau II : Sensibilité de quelques bactéries pour différents antibiotiques.....	8
Tableau III : Phénotypes de résistance à la vancomycine retrouvés chez les entérocoques.....	21
Tableau IV : Formes galéniques et mode d'administration.....	23
Tableau V : Médicaments contrôlés par leurs effets sur les organes cibles.....	43
Tableau VI : Situations cliniques motivant un dosage sanguin d'un médicament.....	45
Tableau VII : Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de TDM.....	49
Tableau VIII : Intervalles thérapeutiques usuels des médicaments couramment dosés.....	55
Tableau IX : Ajustements basés sur les niveaux sériques de vancomycine chez les adultes.....	68

Figure 1: Schéma d'une bactérie à Gram positif (gauche) et à Gram négatif (droite).....	7
Figure 2 : Structure de la vancomycine.....	16
Figure 3 : Liaison entre la vancomycine et l'extrémité L-Lys-D-Ala-D-Ala du précurseur du peptidoglycane.....	19
Figure 4 : Nomogramme d'administration destiné aux adultes souffrant d'insuffisance rénale.....	30
Figure 5: Illustration du processus STP.....	48
Figure 6 : Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour le suivi de la vancomycine	62
Figure 7 : Principe de la méthode FPIA.....	64
Figure 8 : Principe de la méthode EMIT.....	65

STP :	Suivi thérapeutique pharmacologique.
SARM :	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline.
CMI :	Concentration minimale inhibitrice.
CMB :	Concentration minimale bactéricide.
CLSI:	Clinical and Laboratory Standards Institute.
ADN :	Acide désoxyribonucléique.
FDA :	Food and Drug Administration.
<i>S. aureus</i> :	<i>Staphylococcus aureus</i> .
UV :	Ultraviolet.
SCN :	Staphylocoques coagulase-négatifs.
SASM :	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline.
RMN :	Résonance magnétique nucléaire.
Lys :	Lysine.
Ala :	Alanine.
<i>E. gallinarum</i> :	<i>Enterococcus gallinarum</i> .
VISA :	Vancomycin intermediate <i>Staphylococcus aureus</i> .
VRSA :	Vancomycin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> .
IV :	Intraveineuse.
Vd :	Le volume de distribution.
LCR :	Liquide céphalo-rachidien.
Clcr :	Clairance de la créatinine.
AG :	Age gestationnel.
CIV :	Clairance de la vancomycine.
RCI :	Retard de croissance intra-utérin.
<i>S. bovis</i> :	<i>Streptococcus bovis</i> .
<i>C. difficile</i> :	<i>Clostridium difficile</i> .
Ig :	Immunoglobuline.
p. ex :	Par exemple.
TDM:	Therapeutic drug monitoring.
IATDMCT:	International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology.
IFCC :	International Federation of Clinical Chemistry.
ECG:	Électrocardiographie.
TSH :	Thyroïd Stimulating Hormone.

HbA1c :	Hémoglobine glyquée.
CK:	Créatine kinase.
PTT:	Temps de prothrombine.
INR :	International Normalized Ratio.
TCA :	Temps de céphaline activée.
ft4 :	Thyroxine libre.
Co :	Concentration résiduelle.
Cmin :	Concentration minimale.
Cmax :	Concentration maximale.
AUC:	Aire sous la courbe.
pH :	Potentiel hydrogène.
EIA :	Dosage immuno-enzymatique.
GC :	Chromatographie gazeuse.
HPLC:	Chromatographie liquide à haute performance.
GC-MS :	Chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.
LC-MS :	Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse.
PM :	Poids moléculaire.
EDTA :	Éthylène Diamine Tétra-Acétique.
FPIA :	Fluorescence Polarisation Immuno Assay.
EMIT :	Enzym Multiplied Immunoassay Technic.
G6PDH :	Glucose-6-phosphate déshydrogénase.
NAD :	Nicotinamide adénine dinucléotide.
CMIA :	Chemiluminescent microparticle immunoassay.
RLUs :	Relative light units.
RIA :	Radio-immuno-assay.

INTRODUCTION

Après plus de 50 ans d'utilisation massive des antibiotiques, nous arrivons maintenant à une période plus délicate.

En développant des stratégies de résistance vis-à-vis des molécules d'antibiotique, les bactéries reprennent l'avantage.

Nous sommes au temps où une utilisation plus raisonnable de ces molécules, plus réfléchie et plus restreinte est absolument nécessaire. Pour cela, la connaissance des antibiotiques, de leur mode d'action, de leur spectre d'activité, des modes de résistance et des modes d'émergence de la résistance est un préalable à la bonne utilisation de ces molécules. [1]

Pour qu'une antibiothérapie soit efficace, il faut que la concentration en antibiotique au niveau du site de l'infection soit suffisante et efficace. Ceci d'autant plus dans les infections sévères (endocardite, méningite, septicémies, infections osseuses) où la concentration en antibiotique in situ doit être supérieure à la concentration minimale inhibitrice.

Par ailleurs il est aussi nécessaire d'être vigilant au risque de toxicité des antibiotiques en les dosant au niveau sérique afin d'adapter la posologie (c'est par exemple le cas des glycopeptides ou des aminosides qui ont une toxicité rénale), c'est ce qu'on appelle le suivi thérapeutique pharmacologique STP. [2]

La justification du STP tient du fait que, pour un médicament donné, la même dose ne produit pas la même quantité, et parfois pas la même nature d'effets chez tous les patients traités.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) en antibiothérapie tel qu'il devrait se pratiquer dans une conception moderne et actualisée sur la base des connaissances récentes est destiné à atteindre trois objectifs essentiels :

- assurer une efficacité thérapeutique maximale.
- limiter les effets secondaires iatrogènes qui pourraient résulter de l'utilisation mal contrôlée d'antibiotiques à fort potentiel toxique.
- contribuer à la prévention de la sélection de souches bactériennes résistantes. [3]

La vancomycine a été longtemps considéré comme le traitement standard d'or pour les infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). En raison du fait que l'utilisation de la vancomycine a été associée à un certain nombre d'effets indésirables, y compris la néphrotoxicité, une toxicité liée à la perfusion, et l'ototoxicité possible, le suivi thérapeutique (STP) de la vancomycine a été préconisée.

Cependant, la pratique de la surveillance de routine des concentrations sériques de vancomycine, a fait l'objet d'un débat intense depuis de nombreuses années. [4]

Comme un échec clinique chez les patients atteints d'infections de SARM a été signalé de plus en plus ces dernières années, des concentrations sériques élevées de vancomycine sont nécessaires pour garantir l'efficacité clinique. On suppose que le STP de vancomycine permettrait d'atteindre les concentrations cibles thérapeutiques de vancomycine et d'augmenter l'efficacité clinique. [3]

CHAPITRE I

Généralités sur les antibiotiques

I. Définition :

L'antibiotique peut se définir comme toute substance élaborée par des micro-organismes, ou pouvant être reproduite par synthèse, qui possède la propriété de détruire les bactéries ou d'inhiber leur croissance. On assimile aux antibiotiques des substances de synthèse qui possèdent une activité antibactérienne, comme les sulfamides et les quinolones. [5]

II. Classification :

En général, c'est la classification chimique qui est le plus souvent en usage. Elle part du principe que les antibiotiques sont composés d'unités chimiquement définies dont le nombre est toujours faible. *Le tableau I* reproduit ainsi les principales familles d'antibiotiques actuellement connus.

On peut aussi grouper les antibiotiques en fonction de leur site d'action (paroi, membrane, acides nucléiques, protéines, etc...). Pour des raisons de simplicité, nous adopterons cette dernière classification. [6]

La figure 1 présente le mécanisme d'action des différents antibiotiques.

Tableau I; Antibiotiques groupés par famille, leur origine, et leur spectre d'activité. [6]

Famille	Antibiotique	Origine	Découverte	Spectre d'activité			
				Cocci +	Gram -	Bacilles +	Gram -
β-lactamines							
Pénicillines							
G	Pénicilline G	<i>Penicillium notatum</i> et <i>chrysogenum</i>	1929	+	+	+	-
M	Méthicilline	Synthèse		+	+	+	-
A	Oxacilline						
	Ampicilline	Synthèse		+	+	+	+
Pénicillines antipycyaniques	Carbénicilline	Synthèse		+	+	+	+
	Mezlocilline	Synthèse					
	Azlocilline	Synthèse					
	Pipéracilline	Synthèse					
Céphalosporines	Céphalosporine C	<i>Cephalosporium acremonium</i>	1945	+	+	+	+
1 ^{re} génération	Céfaloquine	Synthèse	1962				
	Céfaloquine	Synthèse					
2 ^e génération	Céfamandole	Synthèse	1971				
	Céfuroxime	Synthèse					
3 ^e génération	Céfotaxime	Synthèse					
4 ^e génération	Cefsulodine	Synthèse					
Céphamycines	Céphamycine C	<i>Streptomyces lactamadurans</i>		+	+	+	+
	Céfoxitine	Synthèse					
	Céfoxitine	Synthèse					
Oxa-1 céphamycine	Lamoxactam	Synthèse	1980	+	+	+	+
Oligosaccharides	Streptomycine	<i>Streptomyces griseus</i>	1944				
	Néomycine	<i>Streptomyces fradiae</i>	1949				
	Framycétine	<i>Streptomyces lavendulae</i>	1947				
	Paromomycine	<i>Streptomyces rimosus</i>	1959				
	Kanamycine	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>	1958	+	+	+	+
	Gentamicine	<i>Micromonospora monospora</i>					
	Tobramycine	<i>Streptomyces tenebrarius</i>	1967				
	Sisomicine	<i>Micromonospora inyoensis</i>					
	Dibécacine	(Synthèse)					
	Amikacine						
	Nétilmicine						
Tétracyclines	Tétracycline	<i>Streptomyces texasi</i>	1953				
	Chlortétracycline	<i>Streptomyces aureofaciens</i>	1946				
	Oxytétracycline	<i>Streptomyces rimosus</i>	1950				
	Déméthylchlor-tétracycline	<i>Streptomyces aureofaciens</i>					
	Doxycycline			+	+	+	+
	Minocycline						
Phénicol	Chloramphénicol	<i>Streptomyces venezuelae</i>	1947	+	+	+	+
	Thiamphénicol	(Synthèse)					
Macrolides	Erythromycine	<i>Streptomyces erythreus</i>	1952				
	Spiramycine	<i>Streptomyces ambofaciens</i>	1954				
	Oléandomycine	<i>Streptomyces antibioticus</i>	1954				
	Kitasamycine	<i>Streptomyces kitasatoensis</i>	1953	+	+	+	-
	Josamycine	<i>Streptomyces narbonensis</i>	1967				
	Lincomycine	<i>Streptomyces lincolnensis</i>					
Synergistines	Virgymycine	<i>Streptomyces virginiae</i>					
	Pristinamycine	<i>Streptomyces pristinae spiralis</i>	1962	+	+	+	-
Rifamycines	Rifamycine SV	<i>Streptomyces méditerranée</i>	1948	+	+	+	-
	Rifampicine	<i>Streptomyces méditerranée</i>		+	+	+	+
Polypeptides basiques	Polymyxines	<i>Bacillus polymyxa</i>	1947	-	-	-	+
	Bacitracine	<i>Bacillus licheniformis</i>	1945				
	Thyrothricine	<i>Bacillus brevis</i>	1939	+	+	+	-
Antibiotiques "isolés"	Fucidanine	<i>Fusidium coccineum</i>		+	-	-	-
	Novobiocine	<i>Streptomyces spheroides</i>	1955	+	-	-	-
	Vancomycine	<i>Streptomyces orientalis</i>		+	-	-	-
	Fosfomycine	<i>Streptomyces fradiae</i>		+	+	+	+
	Nitro-imidazols	(Synthèse)					
							anaérobies

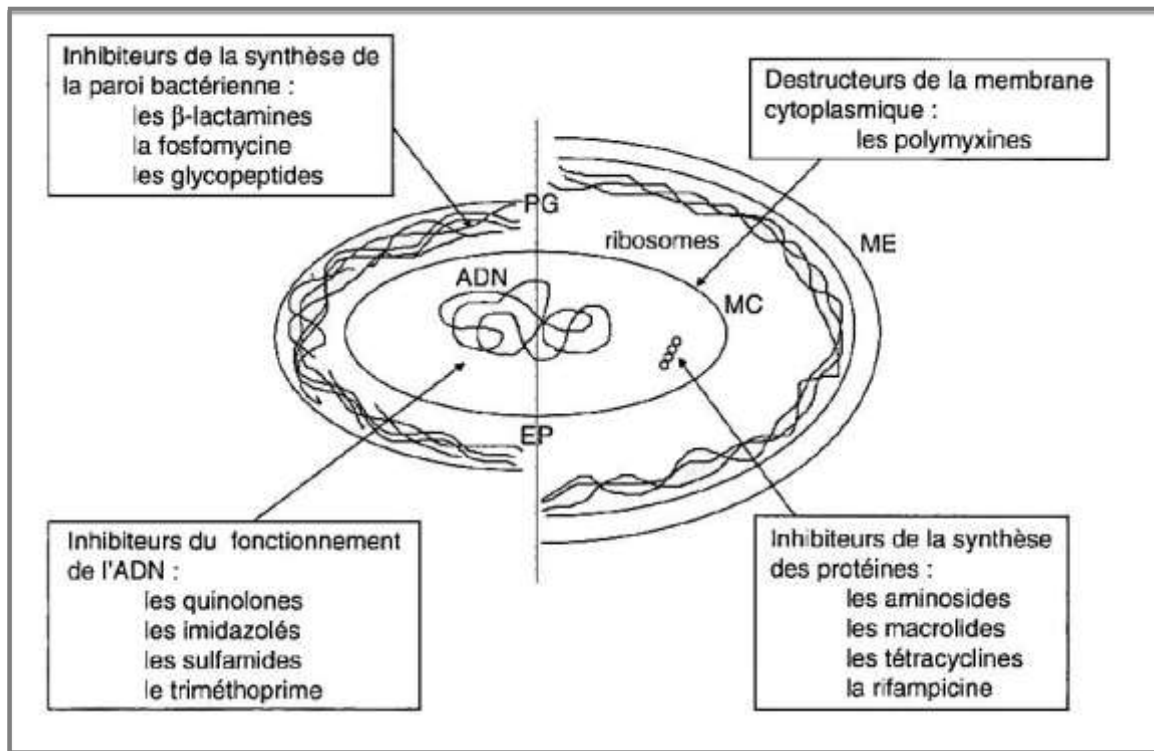


Figure1: Schéma d'une bactérie à Gram positif (gauche) et à Gram négatif (droite). [1]

III. Éléments de choix d'un antibiotique :

La prescription d'un antibiotique dépend :

- Du site infectieux et donc des possibilités de diagnostic clinique et paraclinique (notamment l'isolement bactériologique) permettant de localiser le site infectieux initial, c'est-à-dire de choisir la molécule qui y diffuse le mieux.

- De la bactérie et de sa sensibilité: dans l'attente des résultats bactériologiques, la qualité de l'antibiothérapie initiale dépend des connaissances épidémiologiques du clinicien. Elle est basée sur la fréquence des germes en cause dans le site infecté (infection communautaire ou nosocomiale) avec notion de « présomption bactériologique » basée sur des arguments anamnestiques.

Le tableau II présente la sensibilité de quelques bactéries pour différents antibiotiques :

Tableau II : Sensibilité de quelques bactéries pour différents antibiotiques. [7]

	Strepto- coque	Staphylo- coque méti- cilline- sensible	Staphylo- coque méti- cilline- résistant	Entéro- bacté- ries	Acine- tobac- ter	<i>Pseudo- monas aerugi- nosa</i>	Anaéro- bies dont <i>Bacte- roides fragilis</i>
Aminopénicillines + inhibiteur des bêtalactamases	++	++	-	±	-	-	++
Pénicilline M	-	+++	-	-	-	-	±
Urédopénicillines	++	-	-	++	-	+	+
Carboxypéni- cillines + inhibiteur des bêtalactamases	++	+	-	++	±	+	++
Céphalosporines de 3 ^e génération	-	-	-	++	-	+	-
Ceftazidime	-	-	-	++	+	+++	-
Carbapénèmes	++	+	-	+++	++	+++ (sauf ertapé- nème)	++
Fluoroquinolones de 2 ^e génération	- (++ pour III et 4 ^e géné- ration)	++	-	++	-	± (ciproflo- xacine)	- (++ pour 3 ^e et 4 ^e géné- ration)
Aminosides	- (synergie avec bêtalac- tamine)	+	-	++	+	+	-
Glycopeptides	++	++	+++	-	-	-	(pas <i>B. fragilis</i>) +
Lipopeptide	++	++	+++	-	-	-	++
Linézolide	++	++	+++	-	-	-	++
Tigécycline	++	++	+++	++	+	-	++
Synercid®	++	++	+++	-	-	-	+

- Du terrain sous-jacent, c'est-à-dire de la capacité d'absorber, de distribuer, d'éliminer et de tolérer l'antibiotique, notamment en fonction des états physiologiques (nouveau-né, nourrisson, femme enceinte, sujet âgé) et des états pathologiques (tares viscérales, états d'immunodépression, allergie, interférences médicamenteuses).

- ❖ Choisir un antibiotique, c'est aussi déterminer
 - un rythme, une voie d'administration,
 - une dose unitaire adaptée à la localisation de l'infection et au terrain,
 - la nécessité d'une association ou la possibilité d'une monothérapie.

Le rythme d'administration optimal des antibiotiques varie en fonction des caractéristiques de leur cinétique de bactéricidie.

Des doses élevées et espacées sont souhaitables pour les antibiotiques concentration-dépendants, comme les aminoglycosides sur les bacilles à Gram négatif dont la vitesse de bactéricidie est rapide.

À l'inverse, des doses répétées sont utilisées pour les antibiotiques dont la vitesse de bactéricidie est lente ne dépendant pas de la concentration au-delà d'un certain seuil, mais dépendant du temps d'exposition de la bactérie à des concentrations supérieures à la CMI. C'est le cas des β -lactamines et des glycopeptides. [8]

IV. Notion de bactéricidie et bactériostase (CMI/CMB) :

❖ La bactériostase correspond à l'action d'une molécule antibiotique qui, à dose thérapeutique est capable d'inhiber la croissance d'une population bactérienne sans perte de viabilité. Elle se mesure par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI), plus petite concentration d'antibiotique capable d'inhiber la croissance visible de cette population.

❖ La bactéricidie correspond à l'action d'une molécule antibiotique qui à concentration thérapeutique est capable de provoquer la mort de la cellule bactérienne. Elle est mesurée par la détermination de la concentration minimale bactéricide (CMB), plus petite concentration d'antibiotique entraînant la destruction de 99,99 % d'un inoculum bactérien.

Pour les antibiotiques bactéricides les valeurs de CMI et de CMB sont proches, voire similaires. Par contre pour les antibiotiques bactériostatiques les valeurs de CMB, supérieures aux CMI, sont situées au-delà des concentrations sériques ou tissulaires thérapeutiques.

Les méthodes de détermination de la CMI et de la CMB sont diverses : macro ou micro méthode en milieu liquide, dilution en gélose, E-test... [9]

V. Résistance aux antibiotiques :

Un micro-organisme est considéré « résistant » lorsque sa concentration minimale inhibitrice (CMI) est plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.

Les CMI ciblées pour une sensibilité, une sensibilité intermédiaire ou une résistance microbiologique pour chaque espèce de bactéries et pour chacun des antibiotiques sont déterminées par un laboratoire indépendant : le « Clinical and Laboratory Standards Institute » (CLSI), et sont mises à jour régulièrement.

En fait, une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est plus élevée que la concentration que l'on peut atteindre in vivo à la suite d'un traitement.

Parfois, la résistance à un antibiotique confère de la résistance à un autre antibiotique, et c'est ce que l'on appelle la résistance croisée. Les bactéries sont dites multi-résistantes lorsqu'à la suite d'une accumulation de résistances naturelles et acquises, elles ne sont sensibles qu'à un petit nombre d'antibiotiques. Elles sont alors résistantes à plusieurs antibiotiques ou classes pharmacologiques d'antibiotiques. [10]

❖ *Résistance naturelle :*

Certains antibiotiques sont naturellement inefficaces contre certaines bactéries. Cette résistance naturelle définit le spectre d'action de l'antibiotique. Elle est connue et se manifeste chez tous les individus de la population bactérienne considérée. Le spectre peut être étroit, moyen, large, très large.

❖ *Résistance acquise*

La résistance acquise apparaît à la suite d'un mécanisme de mutation chromosomique ou extra-chromosomique.

- Lors de la **mutation chromosomique**, une altération du chromosome entraîne la synthèse de protéines modifiées : paroi et membranes ne laissent plus passer l'antibiotique, la cible (enzyme, ribosome) ne fixe plus l'antibiotique, etc. Elle est relativement rare, mais elle est stable et héréditaire. Par exemple. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- La **mutation extra-chromosomique** ou **plasmidique**, s'effectue par acquisition d'un plasmide, fragment d'ADN présent dans le cytoplasme. Les plasmides transmettent des résistances multiples à différentes espèces bactériennes, car ils peuvent être transférés d'une bactérie à l'autre. Trois mécanismes permettent ces transferts de plasmide : la transduction, la transformation, la conjugaison :

✓ **Transduction** dans la transduction, le vecteur est un bactériophage (virus) qui, en se répliquant, intègre son ADN à celui de la bactérie. Quand il quitte la bactérie, il peut amener des gènes bactériens dont celui de la résistance à l'antibiotique. Il pourra ensuite transférer ces gènes de résistance aux nouvelles bactéries qu'il contaminera.

✓ **Transformation** : elle correspond à la capture d'ADN exogène par des bactéries. Cet ADN exogène peut provenir d'une bactérie lysée.

✓ **Conjugaison** la conjugaison est un processus au cours duquel de l'ADN est transféré d'une bactérie donneuse à une bactérie receveuse par un mécanisme nécessitant un contact entre les deux bactéries. C'est le phénomène le plus répandu des trois.

La résistance acquise ne se manifeste que chez certaines bactéries, les bactéries résistantes sont sélectionnées par l'usage de l'antibiotique et leur proportion s'accroît avec le temps. [5]

CHAPITRE II

Pharmacologie de la vancomycine

I. Historique :

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides, qui a été élaboré et libéré dans les années 1950 pour le traitement d'infections par des bactéries Gram-positives aérobies et a été largement utilisé principalement dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

Les premiers rapports concernant la possibilité de néphrotoxicité et d'ototoxicité ont conduit à l'inquiétude à propos de l'utilisation de la vancomycine et de la nécessité de surveiller les concentrations sériques. [11]

Il y a plus d'un demi-siècle, le composé maintenant connu comme la vancomycine a été isolé à partir d'un échantillon du sol prélevé dans la jungle intérieure de Bornéo. L'isolement a été réalisé par « Dr. CE Kornfeld » qui avait commencé un vaste programme visant à découvrir de nouveaux agents antimicrobiens actifs contre les staphylocoques.

Bien qu'il ait été seulement 15 ans depuis le déploiement initial de la pénicilline et la découverte de macrolides et les tétracyclines, la résistance des staphylocoques à ces composés était déjà un problème majeur dans les hôpitaux à travers le monde.

L'échantillon de sol de Bornéo contenait un organisme (appelé par la suite "*Streptomyces orientalis*") qui a donné un composé (dans le bouillon de fermentation) avec un haut degré d'activité bactéricide contre les staphylocoques.

Le composé de départ a été étiqueté « 05865 », et au début, des études de laboratoire ont montré que les staphylocoques ont échoué à développer une forte résistance dans des milieux de culture contenant ce médicament.

En raison de la menace croissante des staphylocoques résistant aux médicaments, la FDA des États-Unis (Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux), essentiellement « de façon accélérée », a donné l'approbation pour le composé 05865, qui a ensuite été donné le nom générique de « vancomycine », un terme dérivé du mot "vaincre."

Les préparations originales de la vancomycine à partir du bouillon de fermentation contenaient un certain nombre d'impuretés, et, à cause de la couleur brune de la matière, il a été surnommé "la boue du Mississippi" par les scientifiques chez Eli Lilly.

La vancomycine n'a pas été largement utilisée dans la décennie suivante sa découverte. La raison principale était que la méticilline et, par la suite, d'autres pénicillines anti-staphylococciques ont été découverts et sont devenus les médicaments de choix pour le traitement des infections à staphylocoques.

La vancomycine a été reléguée à un rôle secondaire, en grande partie, sur la base des résultats des premières études réalisées au milieu des années 1950 qui ont montré qu'elle est ototoxique et néphrotoxique. Il est très probable que l'ototoxicité et la néphrotoxicité résultant de l'utilisation de la vancomycine était liée à la présence d'impuretés dans les préparations antérieures; parce que des préparations plus pures ont été retestés à la fin des années 1970, ils ont produit pas d'ototoxicité, et peu de néphrotoxicité dans les modèles animaux, sauf en cas d'association avec les aminosides.

En raison de la toxicité éventuelle de la vancomycine, elle n'a pas été fortement commercialisé au cours des années 1960 et 1970 et a été relégué à un rôle secondaire dans la chimiothérapie antibactérienne.

Cependant, l'émergence mondiale de staphylocoques résistants à la méticilline dans les années 1970 a ravivé l'intérêt pour la vancomycine. C'est seulement à ce stade que la pharmacocinétique du médicament a été déterminée, et le premier abaque pour le dosage chez les patients atteints d'insuffisance rénale a été publié.

C'est aussi à ce moment que la réévaluation initiale de la vancomycine a été publié comme un supplément dans « *Reviews of Infectious Diseases* » (le prédécesseur de « *Clinical Infectious Diseases* »). Le supplément a été intitulé «réévaluations de la vancomycine potentiellement utiles aux antibiotiques» et reflète une approche prudente peu mesurée à l'utilité potentielle de la vancomycine. Cette publication a également marqué le premier quart de siècle de l'existence de la vancomycine comme un agent antimicrobien.

Mais les choses ont été changées rapidement au cours des années 1980, et l'utilisation de la vancomycine dans le monde entier a été accélérée. Un autre glycopeptide (teicoplanine) a également été développé et largement utilisé pendant ce temps dans la plupart des pays, sauf les États-Unis, où il n'a jamais été autorisé.

Parce que la vancomycine a été plus breveté par ce temps, elle n'a pas été soumise à la commercialisation intense généralement associée à des agents antimicrobiens.

Tel que prédit à partir des études antérieures in vitro, il a eu initialement une petite émergence de la résistance à la vancomycine ou la teicoplanine chez des staphylocoques et d'autres bactéries gram-positives. Cependant, l'émergence d'entérocoques résistants à la vancomycine dans le milieu des années 1980 a servi de réveil. Il a fallu plus d'une décennie jusqu'à ce qu'une résistance importante à la vancomycine a également été découvert chez les staphylocoques. Ces isolats résistants ont été initialement appelés "vancomycin- intermediate *Staphylococcus aureus*" (*Staphylococcus aureus* intermédiaire à la vancomycine), parce que les CMI de vancomycine pour ces organismes étaient dans la catégorie «intermédiaire» des

seuils de sensibilité à la vancomycine, ces organismes étaient résistants à la vancomycine sur le plan clinique, les patients infectés par ces organismes ont connu souvent l'échec du traitement à la vancomycine.

Un haut niveau de résistance à la vancomycine dans *S. aureus*, est dû à l'acquisition des gènes « *vanA* », sans doute à partir des entérocoques, la première a eu lieu en 2002 dans le Michigan. Bien que cet événement ait servi de réveil que de haut niveau de résistance à la vancomycine dans *S. aureus* a été possible, à ce jour, ce n'est pas devenu un problème clinique important, car seulement 5 isolats (États-Unis) ont été documentés. Néanmoins, des indices plus subtils de l'échec clinique de la vancomycine ont commencé à émerger, et il n'y a plus de preuves que la vancomycine peut ne pas être aussi efficace contre toutes les souches de staphylocoques.

Ainsi, 50 ans après sa découverte, la vancomycine reste un agent intéressant et même un peu controversée. [12]

II. Structure :

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides.

Les antibiotiques glycopeptidiques sont des molécules complexes de structure unique synthétisée par une variété d'espèces, y compris Actinoplanes et Streptomyces.

La structure est basée sur un domaine hepta-peptide central relativement conservé (*figure 2* : schéma de la vancomycine), dans lequel cinq des sept résidus d'acides aminés sont communs à tous les glycopeptides (2, 4, 5, 6 et 7).

Les glycopeptides sont différentes dans les acides aminés en positions 1 et 3 et dans les substituants des résidus d'acides aminés aromatiques.

En particulier, certains des atomes de carbone des résidus aromatiques portant des groupes chlores, méthyle ou hydroxyle, et une partie des groupes hydroxyles sont substitués par des sucres ou des sucres aminés, dont certaines se trouvent exclusivement dans un glycopeptide spécifique.

La structure de base contenant les résidus d'acides aminés de sept est appelé « aglycone » et est biologiquement actif.

Les sucres et les sucres aminés trouvés comme substituants se trouvent principalement à l'extérieur de la molécule et ne modifient pas notablement l'activité antibiotique *in vitro*;

Cependant, ils sont importants pour conférer différentes propriétés pharmacocinétiques aux différents glycopeptides. [13]

La formule développée de la « vancomycine » est indiquée ci-dessous et est caractérisée par la présence de sept acides aminés liés ensemble par des liaisons peptidiques et maintenus dans une conformation rigide par des liaisons transversales à travers les groupes substituants aromatiques d'au moins cinq des résidus d'acides aminés.

Dans la structure "aglycone" de la vancomycine, des chaînes latérales aromatiques d'acides aminés 2, 4, et 6 sont fusionnés ensemble par des liaisons éther. Les chaînes latérales des acides aminés 5 et 7 sont reliées par une liaison carbone-carbone. Les acides aminés 1 et 3 sont la leucine et l'asparagine, respectivement. [14]

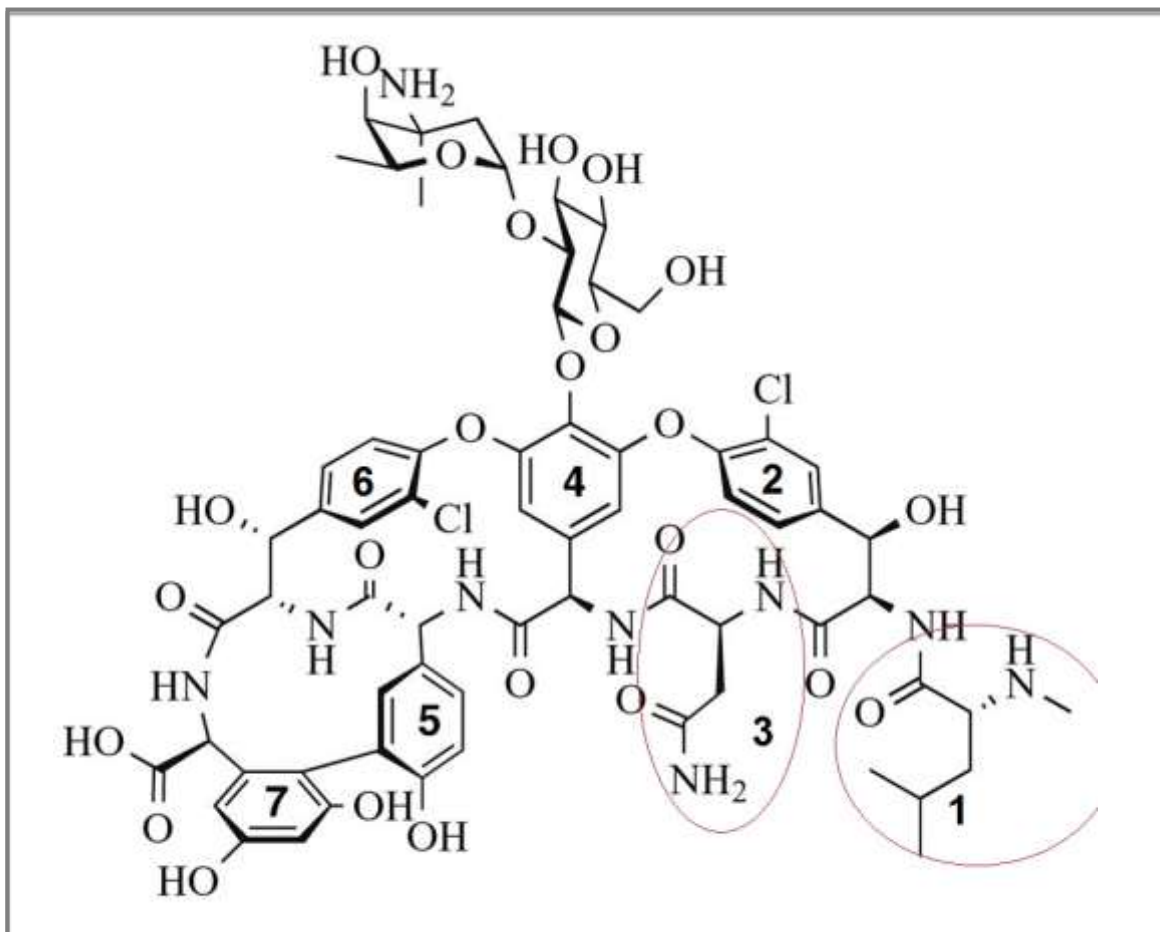


Figure 2 : Structure de la vancomycine.

III. Propriétés physico-chimiques:

- ✓ La formule moléculaire : C₆₆-H₇₅-CL₂-N₉-O₂₄.
- ✓ Le poids moléculaire: 1449,25.
- ✓ Elle se présente sous forme d'un solide blanc.
- ✓ Solubilité dans l'eau: supérieure à 100 mg/ml, modérément soluble dans le méthanol, insoluble dans les alcools supérieurs, dans l'acétone, et dans l'éther.
- ✓ Absorption UV max : 282 nm. [15]

IV. Spectre d'activité :

La vancomycine est seulement actif contre les bactéries Gram-positives, en particulier les bactéries aérobies. Il n'y a pas de résistance croisée entre la vancomycine et de la pénicilline.

4.1. bactéries Gram-positives :

Sauf pour les entérocoques et le SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline), la vancomycine est bactéricide.

a) Staphylocoques :

La vancomycine est active contre les SARM, les staphylocoques coagulase-négatifs (SCN), et *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM), mais pas aussi actif que la nafcilline contre celle-ci.

b) Les entérocoques :

La vancomycine est bactériostatique contre *Enterococcus faecalis*, mais en combinaison avec la gentamicine il est bactéricide, sauf pour ceux qui sont résistants à la gentamicine à haut niveau.

c) Streptocoques :

La vancomycine est bactéricide contre *Streptococcus pyogenes*, groupe C et G de streptocoques, *streptocoques viridans*, et *S. pneumoniae*, y compris les souches résistantes à la pénicilline de haut niveau

d) Divers:

La vancomycine est actif contre *Corynebaeterium JK* et *Clostridium difficile*.

4.2. Bactéries Gram-négatives :

La vancomycine n'a aucune activité cliniquement utile.

4.3. Anaérobies :

Bien que la vancomycine ait une certaine activité contre les espèces de Clostridium et les streptocoques anaérobies, il n'est pas utilisé comme agent d'infections anaérobies. [16]

V. Mécanisme d'action :

Les parois des cellules bactériennes contiennent un polymère semi-rigide appelé peptidoglycane, qui agit comme une structure de support.

Les monomères de peptidoglycane sont constitués des unités peptidiques disaccharidiques qui sont reliés à de longues chaînes par des liaisons glycosidiques via transglycosidation. La réticulation des chaînes ou la transpeptidation offre le polymère un cadre rigide.

Les antibiotiques glycopeptidiques dont la vancomycine sont capables de passer à travers la couche de peptidoglycane pour atteindre le site de polymérisation, après ils forment des liaisons non covalentes avec les hydrates de carbone terminaux, dans un processus qui inhibe finalement la réticulation par l'enzyme transpeptidase. La paroi cellulaire affaiblie ne peut plus résister à la pression osmotique positive au sein de la cellule, entraînant une cytolysse, et la mort de la bactérie.

Des études de RMN et aux rayons X précédents indiquent que la vancomycine se lie à l'extrémité L-Lys-D-Ala-D-Ala du précurseur du peptidoglycane par cinq liaisons hydrogène (Figure 3).

Il est intéressant de noter qu'un certain nombre de glycopeptides, tels que la vancomycine, ont la capacité de se dimériser en solution aqueuse. La dimérisation est d'une importance particulière parce que les glycopeptides avec une grande constante de dimérisation sont de puissants antibiotiques même si la liaison à des analogues de la paroi cellulaire est modérée. [17]

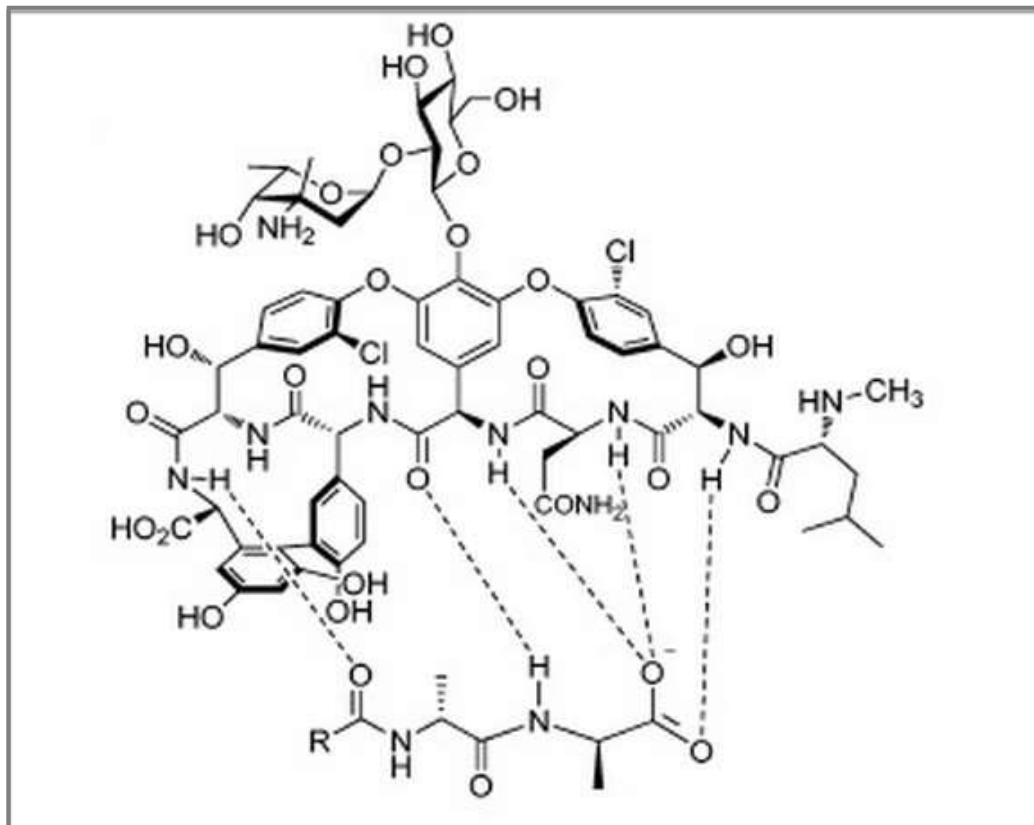


Figure 3 : Liaison entre la vancomycine et l'extrémité L-Lys-D-Ala-D-Ala du précurseur du peptidoglycane.

VI. Résistance à la vancomycine :

6.1. Résistance naturelle :

Les glycopeptides (dont la vancomycine) ne sont pas actifs sur les bactéries à Gram négatif car les molécules, trop volumineuses, ne peuvent passer par les porines de la membrane externe de ces bactéries.

Certaines bactéries à Gram positif présentent une résistance bactérienne naturelle aux glycopeptides :

- quelques espèces de *Lactobacillus spp*, les *Leuconostoc* et les *Pediococcus* avec des CMI > 1000 mg/l.
- *Erysipelothrix rhusiopathiae*, les mycobactéries, certaines espèces de *Nocardia*. Certaines espèces d'entérocoques, rarement responsables d'infection humaine comme *E. gallinarum*, *E. casseliflavus* et *E. flavescens* présentent un bas niveau de résistance à la vancomycine avec des CMI comprises entre 2 et 32 mg/l. Ce phénotype de résistance est appelé « VanC » (voir ci-dessous et Tableau 3). [1]

6.2. Résistance acquise :

❖ Chez les entérocoques :

Neuf types de résistance aux glycopeptides ont été décrits chez les entérocoques jusqu'à présent. Chaque type est associé avec différents éléments génétiques codant pour un précurseur de la paroi cellulaire de la bactérie ayant une affinité réduite pour la vancomycine.

Chaque type est caractérisé par un gène codant pour une ligase (VanA, VanB, VanC, VanD, VanE, VanG, VanL, VanM et VanN) (voir *tableau III*).

Trois de ces types sont rencontrés plus fréquemment : le phénotype VanA qui confère une résistance inductible élevée à la vancomycine et à la téicoplanine, le phénotype VanB qui confère une résistance inductible de modérée à élevée à la vancomycine seulement, et le phénotype VanC qui confère une résistance constitutive de bas niveau à la vancomycine.

Six autres phénotypes de résistance sont décrits pour les espèces pathogènes (principalement *E. faecalis* et *E. faecium*), mais ne sont rencontrés que rarement, soit les phénotypes VanD, VanE, VanG, VanL, VanM et VanN.

Des gènes associés à la résistance aux glycopeptides, seuls les gènes VanA et VanB sont transférables et ont été régulièrement associés, en milieu hospitalier, à des épidémies d'*E. faecium* ou d'*E. faecalis* résistants à la vancomycine. [18]

Tableau III: Phénotypes de résistance à la vancomycine retrouvés chez les entérocoques.

Phénotype	Résistance acquise										Résistance intrinsèque
	<i>VanA</i>	<i>VanB^c</i>	<i>VanD^c</i>	<i>VanE</i>	<i>VanG^c</i>	<i>VanL</i>	<i>VanM</i>	<i>VanN</i>	<i>VanC^c</i>		
CMI à la vancomycine (mg/L)	16 - 1 000	4 - 32 (- 1 000)	64 - 128	8 - 32	16	8	> 256	16	2 - 32		
CMI à la téicoplanine (mg/L)	(4-) 16 - 512	0,5 - 1	4 - 64	0,5	0,5	Sensible	96	0,5	0,5 - 1		
Expression du gène	Inductible	Inductible	Constitutive	Inductible	Inductible	Inductible	Inductible	Constitutive	Constitutive ou inductible		
Localisation du gène	Plasmidique ou chromosomique	Plasmidique ou chromosomique	Chromosomique	Chromosomique	Chromosomique	Inconnue	Plasmidique	Plasmidique	Chromosomique		
Transfert du gène par conjugaison	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Inconnue	Oui	Oui	Non		
Espèces impliquées	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. hirae</i> <i>E. gallinarum</i> ^a <i>E. casseliflavus</i> ^{a,b} <i>E. raffinosus</i> <i>E. avium</i> <i>E. mundtii</i>	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. durans</i> <i>E. gallinarum</i> ^a	<i>E. faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>E. raffinosus</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>	<i>E. gallinarum</i> , <i>E. casseliflavus</i> ^b		

❖ Chez les staphylocoques :

L'origine de cette résistance n'est pas élucidée complètement :

La Résistance dans les souches dite VISA (Vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*) est supposée se produire à la suite de changements dans la synthèse du peptidoglycane. Les souches VISA synthétisent un peptidoglycane avec augmentation des quantités de résidus D-alanyl-D-alanine. Ces résidus se lient les molécules de vancomycine et les séquestrent efficacement entre eux, les empêchant ainsi d'atteindre leur cible bactérienne.

L'épaississement des parois cellulaires en corrélation avec le piégeage de la vancomycine dans les couches externes et a été considéré comme le mécanisme de la résistance.

D'autres études ont suggéré que des changements structurels et / ou métaboliques dans les acides téichoïques de la paroi cellulaire peuvent également jouer un rôle dans le mécanisme de résistance par la réduction du taux de dégradation de la paroi cellulaire (au lieu d'augmenter le taux de synthèse de la paroi cellulaire), ce qui maintient une corrélation entre l'épaisseur de la paroi et en diminuant la susceptibilité à la vancomycine

Récemment, il y a eu des preuves pour soutenir l'échange de matériel génétique entre les bactéries VRSA (Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus*). Les analyses génétiques suggèrent que le transfert in vivo de la résistance à la vancomycine à partir d'*E. faecalis* à une souche de SARM (*Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline) a eu lieu pour produire un VRSA (par acquisition de la vanA gène). [19]

VII. Formes galéniques et mode d'administration :**Tableau IV:** Formes galéniques et mode d'administration. [20]

Voie d'administration	Forme galénique	Dose
Orale	Capsules	125 mg (de la vancomycine)
		250 mg (de la vancomycine)
Parentérale	Pour l'injection	5 g (vancomycine) paquet en vrac
		10 g (de la vancomycine) paquet en vrac
	Pour l'injection, pour perfusion IV	500 mg (de la vancomycine)
		1 g (de la vancomycine)

La vancomycine n'est pas absorbée lorsqu'elle est administrée par voie orale.

La seule indication par voie orale est la colite pseudomembraneuse, sinon elle doit être administrée par voie intraveineuse. La voie intramusculaire n'est pas recommandée en raison de la douleur associée à l'injection, et l'incapacité à surveiller le niveau de médicament en raison de l'absorption variable. [21]

➤ **Développement des comprimés à base de vancomycine :**

L'étude est une approche pour développer des comprimés de livraison de médicament pour le libérer au niveau du côlon, ce qui va minimiser son inactivation dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal.

Ces comprimés à libération modifiée sont conçus pour améliorer l'efficacité du médicament, en concentrant les molécules de médicament où elles sont absorbées, ce qui va garantir un dosage plus faible et moins d'effets secondaires systémiques.

En outre, les comprimés à libération modifiée sont suggérés d'être administrés à des patients atteints de déficience rénale pour éviter la néphrotoxicité. La libération progressive de

la drogue à partir des comprimés à libération prolongée empêcherait l'accumulation du médicament.

La matrice de comprimés contenant différentes concentrations de gomme de guar a été préparé par la méthode de compression directe et soumis à des études de libération in vitro pour déterminer l'efficacité de la gomme de guar à fournir une libération prolongée du médicament dans le côlon.

Divers polymères synthétiques et naturels retardant la libération, à savoir, l'huile de ricin hydrogénée, l'hydroxypropyl méthyl cellulose, la gomme de xanthane, la cellulose d'éthyle, et de l'Eudragit RL 100, ont été incorporés pour modifier la vitesse de libération du médicament à partir des comprimés à matrice de gomme de guar. Des comprimés matriciels, ont été revêtues avec l'hydroxypropyl méthyl cellulose phtalate comme un polymère entérique.

Des dosages microbiologiques ont été réalisés pour tester l'efficacité des formulations sélectionnées sur l'inhibition de la croissance des Staphylocoques. [22]

VIII. Pharmacocinétique :

8.1. Absorption :

La vancomycine (sous forme de chlorhydrate) n'est pas notablement absorbé par le tractus gastro-intestinal chez la plupart des patients et doit être administrée par voie parentérale pour le traitement des infections systémiques.

La biodisponibilité orale est généralement inférieure à 5%. Toutefois, des données limitées suggèrent que l'administration par voie oral peut entraîner des concentrations sériques importantes de la vancomycine chez certains patients atteints de colite et / ou en cas d'insuffisance rénale.

La vancomycine par voie orale est très peu résorbée par le tractus gastro-intestinal.

Chez les adultes ayant une fonction rénale normale qui ont reçu une dose de 1g de vancomycine (15mg/kg) administré par voie intraveineuse pendant 1 heure, les concentrations plasmatiques moyennes immédiatement après la fin de la perfusion sont environ 63µg/ml, et les concentrations plasmatiques moyennes de 2 à 11 heures plus tard, sont d'environ 23 et 8µg/ml respectivement.

Lorsque plusieurs 500 mg doses sont administrées en perfusion IV pendant 30 minutes, les concentrations plasmatiques moyennes sont d'environ 49µg/ml immédiatement après la perfusion, et environ 10µg/ml 6 heures après la perfusion. [20]

8.2. Distribution

Chez les patients dont la clairance de la créatinine normale, la vancomycine a une phase de distribution de 30 min à 1 h.

Le volume de distribution est de 0,4 à 1 L/kg.

La liaison de la protéine à la vancomycine a été rapportée dans la littérature de 10% à 50%. La vancomycine pénètre dans la plupart des espaces corporels, bien que les concentrations obtenues sont variables et dépendent un peu du degré d'inflammation présent.

Dans les études portant sur la pénétration de la vancomycine dans le LCR des patients atteints de méninges non enflammée, des concentrations relativement faibles ont été démontrées (de 0 à 3,45 mg/L), correspondant à un rapport LCR/sérum de 0 à 0,18.

L'inflammation des méninges améliore la pénétration de la vancomycine dans le SNC, avec des concentrations de 6.04 à 11.01 mg/L et des rapports LCR/sérum de 0,36-0,48.

La pénétration de la vancomycine dans les poumons est très variable. « Cruciani et al » ont étudié la pénétration de la vancomycine dans le tissu pulmonaire de 36 patients subissant une lobectomie partielle. Après l'administration intraveineuse de 1 g de vancomycine, les concentrations variaient de 0 à 12,2 mg/L, avec une concentration moyenne de 2,8 mg/L et une pénétration de 41%.

Dans une étude récente enquête sur la pénétration de la vancomycine dans le liquide du revêtement épithélial des volontaires sains ayant reçu 1g de vancomycine toutes les 12 h, la concentration moyenne à 12 h était de 2,4 mg/L, ce qui représente un taux de pénétration global de 52%. Cependant, chez les patients gravement blessés, la pénétration dans le liquide de revêtement épithélial était plus variable, allant de 0 à 8,1 mg/L au bout de plusieurs heures. [23]

La vancomycine est distribuée dans le lait après administration intraveineuse. L'absorption systémique de vancomycine par voie orale est très faible, et on ne sait pas si elle est distribuée dans le lait maternel après administration orale.

Elle traverse facilement le placenta et elle est distribuée dans le sang du cordon. [20]

8.3. Métabolisme :

Le métabolisme de la vancomycine n'est pas connu et est a priori faible.

Environ 90 % de la dose injectée sont excrétés par le rein sous forme active, par filtration glomérulaire. [3]

8.4. Elimination :

La vancomycine est essentiellement éliminée par filtration glomérulaire.

Chez l'adulte, l'élimination est corrélée avec la Clairance de la créatinine (Clcr). Chez le nouveau-né, l'Age gestationnel (AG) et le poids sont des facteurs supplémentaires qui influencent la clairance de la vancomycine (CIV).

Ces trois facteurs comptent pour 82% de la variabilité de la CIV. Un retard de croissance intra-utérin (RCI) affecte le développement de la fonction rénale. En effet, on a observé une réduction de la CIV de 16% chez des enfants avec une RCI comparé à des enfants normaux du même AG.

La valeur de la CIV chez le nouveau-né est comprise entre 0.6 et 1.5 mL/min/kg. Cette fourchette correspond à celle de l'adulte, cependant, la clairance est en général plus basse chez le nouveau-né.

Des facteurs comme l'administration de l'indométacine, la Persistance du canal artériel et l'oxygénation extracorporelle diminuent la CIV.

Le temps de la demi-vie d'élimination est d'environ 10 heures chez le prématuré et d'environ 7 heures chez le nouveau-né à terme. Elle diminue à 2 - 3 heures pendant les mois suivants. Pendant l'adolescence, la demi-vie se rapproche de la valeur adulte (4-8 heures). [24]

La demi-vie plasmatique est très allongée chez le patient insuffisant rénal et peut atteindre 144 h chez le patient anurique.

Elle est aussi fortement allongée chez les sujets âgés, ce qui nécessite un ajustement de la posologie. [3]

Il a été rapporté qu'une hémofiltration et une hémoperfusion avec de la résine polysulfonée permettaient une élimination accrue de la vancomycine. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale se sont avérées inefficaces. [25]

8.5. Facteurs influençant la pharmacocinétique : [26]

Certains facteurs physiologiques ou physiopathologiques sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique de la vancomycine : l'âge, le poids, la clairance de la créatinine, l'obésité, la présence de cancer, etc. Ce sont des co-variables qui peuvent faire varier les paramètres pharmacocinétiques. Ces facteurs sont responsables de la variabilité interindividuelle et intra-individuelle qu'il faut prendre en compte dans l'adaptation individuelle des posologies.

a. Clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine explique en partie la variabilité de la clairance de la vancomycine. 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 inter-individuelle de la clairance de la vancomycine. Ceci sera développé ci-dessous.

b. Poids

La revue de la littérature citée précédemment rapporte que le poids explique 10 à 20 % de la variabilité inter-individuelle du volume de distribution. Une étude chez 28 patients âgés entre 18 et 80 ans a montré, en utilisant une régression multiple, que le poids est faiblement et négativement corrélé à la clairance de la vancomycine.

c. Age

La variabilité interindividuelle de la clairance de la vancomycine diminue de 10 % lorsque l'âge est introduit dans le modèle pharmacocinétique.

Rotschafer et al. ont montré que l'âge est faiblement et négativement corrélé à la clairance de la vancomycine.

Yasuhara et al. ont mis en évidence dans une population japonaise âgée de 19 à 90 ans que l'âge explique une part de la variabilité de l'estimation du volume de distribution.

De plus, Guay et al. ont évalué la relation entre les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine et les paramètres anthropomorphiques par une régression multiple chez 148 patients de plus de 60 ans et 140 patients âgés de 18 à 59 ans. Ils ont montré que l'âge est un prédicteur indépendant du volume de distribution, de la demi-vie et de la clairance dans leur échantillon.

Chez le sujet âgé plus particulièrement, la pharmacocinétique de la vancomycine est modifiée. En effet, une étude conduite chez 148 sujets âgés de plus de 60 ans et 140 sujets de moins de 60 ans hospitalisés et recevant de la vancomycine a montré par une estimation bayésienne que le volume de distribution et la demi-vie sont augmentés alors que la clairance est diminuée.

De plus, Sadoh et al. ont montré chez 49 patients âgés de plus de 65 ans que la vancomycine a une demi-vie d'élimination augmentée et une clairance plus faible chez les sujets âgés par rapport à des sujets de moins de 60 ans.

La variabilité des paramètres est aussi grande chez les sujets âgés que chez les sujets de moins de 60 ans. Une partie de la variabilité peut s'expliquer par le vieillissement différentiel rénal.

d. Autres facteurs

Le sexe n'a pas d'influence sur les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine.

La clairance non rénale ne semble pas prendre part à la variabilité de la clairance de la vancomycine. Ceci est à prendre avec prudence chez les patients ayant une fonction rénale altérée où la clairance non rénale, bien que minoritaire, peut être significative.

IX. Indications et posologie

9.1. Indications :

9.1.1. Par voie parentérale :

L'utilisation intraveineuse de la solution de vancomycine est indiquée dans le traitement des infections graves potentiellement mortelles, dues à des microorganismes gram-positifs sensibles et qui ne peuvent pas être traitées par d'autres médicaments antimicrobiens efficaces mais moins toxiques, tels que les pénicillines et les céphalosporines, ou qui ne répondent pas à ces autres agents.

La vancomycine doit être réservée aux cas pour lesquels l'indication est spécifique, afin de réduire autant que possible les risques d'émergence de résistances.

La vancomycine est utile dans le traitement des infections graves suivantes, dues à des microorganismes sensibles:

- ✓ Endocardite.
- ✓ Infections osseuses (ostéomyélite).
- ✓ Pneumonie.
- ✓ Infections des tissus mous.

Les endocardites dus à des entérocoques, à *Streptococcus viridans* ou à *S. bovis* doivent être traitées par une association de vancomycine et d'un aminoglycoside.

La vancomycine peut être utilisée pour la prophylaxie péri-opérative contre l'endocardite bactérienne, dans les patients à haut risque de développer l'endocardite bactérienne quand ils subissent des procédures chirurgicales importantes (ex. opérations cardiaques et vasculaires, etc...) et ne peuvent pas recevoir un agent antibactérien de bêta-lactame approprié. [27]

9.1.2. Par voie orale :

Le Chlorhydrate de vancomycine encapsulé, peut être administré par voie orale dans le traitement de l'entérococolite staphylococcique et de la colite pseudomembraneuse liée à la prise d'antibiotiques, causées par *C. difficile*. [28]

9.2. Posologie :

9.2.1. Par voie parentérale : [27]

La dose doit être adaptée au cas par cas en fonction du poids, de l'âge et de l'état de la fonction rénale.

Les schémas posologiques suivants sont recommandés :

- **Patients à fonction rénale normale**

Adultes et adolescents de plus de 12 ans :

La dose intraveineuse quotidienne recommandée est de 2000 mg, à diviser en fractions de 500 mg toutes les 6 heures ou de 1000 mg toutes les 12 heures.

Pour l'endocardite bactérienne, le schéma généralement proposé est de 1000 mg de vancomycine par voie intraveineuse toutes les 12 heures pendant 4 semaines, isolément ou en association avec d'autres antibiotiques (gentamicine plus rifampine, gentamicine, streptomycine). L'endocardite entérococcique se traite pendant 6 semaines par une association de vancomycine et d'un aminoglycoside en accord avec les recommandations nationales.

Prophylaxie péri-opératoire contre l'endocardite bactérienne: Les adultes reçoivent 1000 mg de vancomycine par voie intraveineuse avant l'intervention chirurgicale (avant l'induction de l'anesthésie), et, en fonction de la durée et du type de l'intervention, une nouvelle dose de 1000 mg de vancomycine peut être injectée par voie intraveineuse 12 heures après l'opération.

Enfants âgés d'un mois à 12 ans :

La posologie intraveineuse recommandée est de 10 mg/kg toutes les 6 heures ou de 20 mg/kg toutes les 12 heures.

Nourrissons et nouveau-nés :

La dose initiale recommandée est de 15 mg/kg ; elle est suivie de l'administration de 10 mg/kg, toutes les 12 heures pendant la première semaine de vie ou toutes les 8 heures après cet âge et jusqu'à 1 mois. Une surveillance étroite de la concentration sérique de vancomycine est recommandée.

Patients âgés :

La réduction de la fonction rénale liée à l'âge peut imposer le choix de doses d'entretien plus faibles.

Patients obèses :

Une modification des doses quotidiennes habituelles peut s'imposer.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun indice ne semble imposer une réduction des doses chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients atteints d'insuffisance rénale

La dose doit être ajustée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, et le nomogramme suivant peut servir de guide. Une surveillance étroite de la concentration sérique de vancomycine est recommandée.

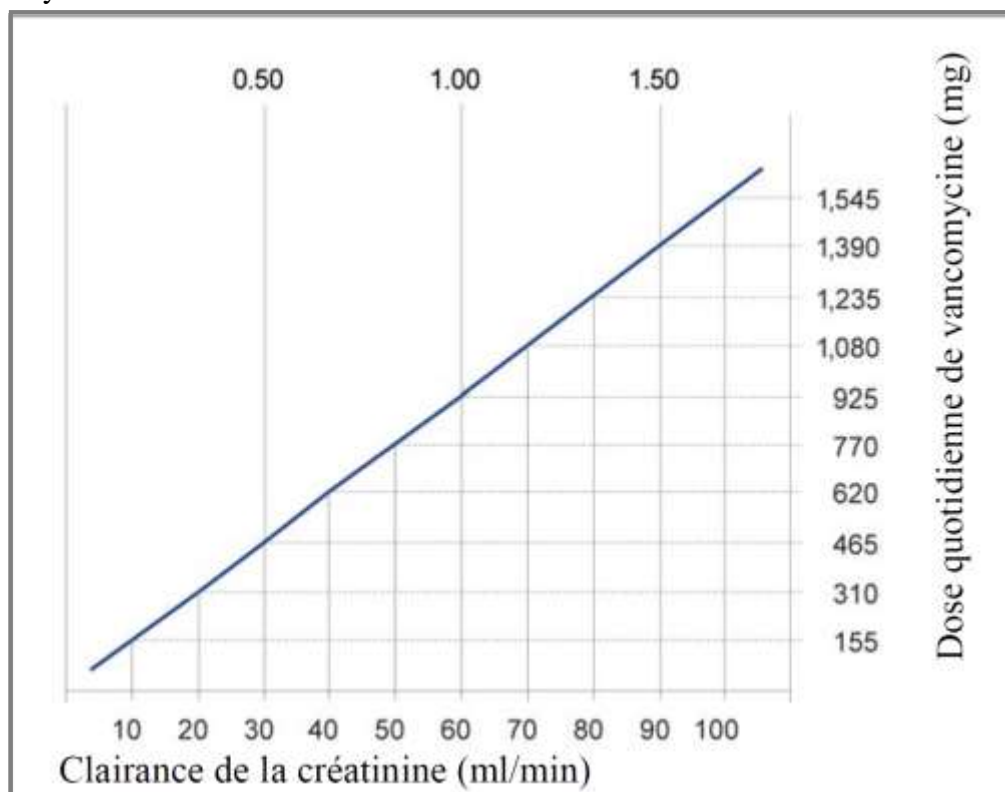


Figure 4 : Nomogramme d'administration destiné aux adultes souffrant d'insuffisance rénale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, la dose de départ ne doit pas être inférieure à 15 mg/kg. Chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale sévère, il vaut mieux administrer des doses d'entretien comprises entre 250 mg et 1 000 mg à des intervalles de plusieurs jours plutôt que recourir à de plus faibles doses quotidiennes.

Les patients en anurie (dont les reins ne fonctionnent pratiquement plus) doivent recevoir une dose de 15 mg/kg de poids corporel jusqu'à ce qu'ils atteignent la concentration sérique thérapeutique. Les doses d'entretien sont de 1,9 mg/kg de poids corporel par 24 heures. Pour faciliter la procédure, les patients adultes dont la fonction rénale est gravement compromise peuvent recevoir des doses d'entretien de 250 à 1 000 mg à des intervalles de plusieurs jours plutôt que des doses quotidiennes.

- **Posologie en cas d'hémodialyse**

Pour les patients en insuffisance rénale totale, même soumis à une hémodialyse régulière, le schéma posologique suivant est également possible :

Dose de charge de 1000 mg, posologie d'entretien de 1 000 mg toutes les 7 à 10 j.

L'hémodialyse sur membranes en polysulfone (dialyse à haut flux) raccourcit la demi-vie de la vancomycine. Une dose d'entretien complémentaire peut s'avérer nécessaire chez les patients régulièrement soumis à une hémodialyse.

9.2.2. Par voie orale :

- **Adultes**

La posologie quotidienne habituelle pour la colite pseudo-membraneuse liée à la prise d'antibiotiques causée par *C. difficile* et pour l'entérocolite staphylococcique est de 125 à 500 mg administrés par voie orale toutes les 6 à 8 heures pendant 7 à 10 jours.

La vancomycine n'est pas efficace par voie orale contre d'autres types d'infections. [28]

- **Enfants**

La posologie quotidienne habituelle est d'environ 40 mg/kg en 3 ou 4 prises fractionnées pendant 7 à 10 jours. La posologie quotidienne totale ne doit pas dépasser 2 g. [28]

X. Contre-indications :

Les contre-indications concernent les états d'hypersensibilité à la vancomycine. [1]

La vancomycine par voie orale est contre-indiquée chez les personnes allergiques à la vancomycine par voie intraveineuse, en raison du risque d'une réaction anaphylactique. [29]

XI. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

11.1. Mises en garde :

En présence d'une surdité aiguë ou de lésion cochléaire, la vancomycine ne doit être utilisée que si elle est absolument nécessaire, et qu'aucune autre solution plus sûre n'est disponible.

La survenue d'une réaction d'hypersensibilité grave et aiguë impose l'arrêt immédiat du traitement par vancomycine et l'instauration des mesures d'urgence classiques appropriées.

L'administration rapide en bolus peut être associée à l'apparition d'une hypotension profonde (pouvant entraîner un choc, et, rarement, un arrêt cardiaque), des réactions de type histaminique et une éruption maculo-papuleuse ou érythémateuse. La vancomycine doit être perfusée lentement en solution diluée (2,5 à 5,0 g/l), à un débit égal ou inférieur à 10 mg/min et en au moins 60 minutes pour éviter les réactions liées aux perfusions rapides. L'arrêt de la perfusion entraîne habituellement une prompt disparition de ces manifestations.

La vancomycine ne doit être administrée que par voie intraveineuse, du fait d'un risque de nécrose. La probabilité d'irritation veineuse peut être réduite en injectant le produit sous la forme d'une perfusion diluée et en changeant de site d'injection.

L'administration de vancomycine par injection intrapéritonéale au cours d'une dialyse péritonéale ambulatoire continue a été associée à un syndrome de péritonite chimique.

- **Néphrotoxicité** : la vancomycine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car la probabilité d'apparition d'effets toxiques est beaucoup plus élevée en cas de présence prolongée de concentrations sanguines élevées. Lors du traitement de ces patients ou de personnes recevant simultanément d'autres substances néphrotoxiques (les aminoglycosides), il faut contrôler la fonction rénale régulièrement et respecter les schémas posologiques appropriés pour réduire autant que possible le risque de néphrotoxicité. [27]

- **Ototoxicité** : une ototoxicité, transitoire ou définitive, a été signalée chez des patients déjà atteints de surdité ou qui recevaient des doses intraveineuses excessives ou encore qui étaient traités simultanément par une autre substance active ototoxique, telle qu'un

aminoglycoside. La surdité peut être précédée d'acouphènes. L'expérience acquise avec d'autres antibiotiques laisse penser que cette surdité peut continuer à s'aggraver malgré l'arrêt du traitement. Pour réduire le risque d'ototoxicité, il faut régulièrement déterminer les taux sanguins, et un examen périodique de la fonction auditive est recommandé. [27]

11.2. Précautions d'emploi :

✓ Grossesse et allaitement

Lors de la grossesse, il y a possibilité de lésions auditives et rénales chez des enfants de mères traitées au cours du 2^{ème} ou 3^{ème} trimestre de la grossesse : l'utilisation de la vancomycine ne sera donc envisagée que si cela est vraiment nécessaire. [3]

Compte tenu du passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé. [1]

✓ Insuffisance rénale

La posologie doit être adaptée chez les sujets présentant une insuffisance rénale. La prise unitaire est identique à un individu de fonction rénale normale, mais l'intervalle entre les prises est augmenté, adapté dans un premier temps à la clairance de la créatinine puis sur le contrôle des concentrations sériques. [1]

✓ Insuffisance hépatique

Les mêmes précautions que dans l'insuffisance rénale doivent être appliquées pour l'utilisation de la vancomycine chez les patients insuffisants hépatiques sévères.

✓ Malades ayant une diminution de l'acuité visuelle

Il faut adapter les doses de vancomycine en fonction des concentrations plasmatiques, avec une surveillance accrue de la fonction auditive.

✓ Enfant :

La vancomycine doit être utilisée avec des précautions toutes particulières chez les enfants et les bébés prématurés, étant donné leur immaturité rénale et le risque d'élévation des concentrations sériques de vancomycine. Les concentrations sanguines de vancomycine doivent donc être surveillées attentivement. L'utilisation concomitante de vancomycine et d'agents anesthésiques chez les enfants a été associée à l'apparition d'un érythème et de réactions anaphylactoïdes. Si l'administration de vancomycine s'impose en prophylaxie chirurgicale, il est conseillé d'attendre la fin de la perfusion de vancomycine avant d'administrer les agents anesthésiques. [27]

✓ Pendant l'anesthésie

La vancomycine peut renforcer la dépression myocardique induite par les anesthésiques. Pendant l'anesthésie, les doses doivent être bien diluées et administrées lentement sous une surveillance cardiaque étroite. Les changements de position doivent être reportés après la fin de la perfusion pour permettre un ajustement postural. [27]

✓ Autres :

Chez les grands brûlés, il est souvent nécessaire d'augmenter les doses sous contrôle des taux plasmatiques. [1]

➤ **Par voie orale :**

Pendant l'administration orale de vancomycine, certains patients atteints de troubles inflammatoires gastriques, y compris colite pseudomembraneuse induite par *C. difficile* peuvent présenter une résorption significative de la vancomycine.

Ces patients risquent d'être victimes d'effets indésirables tels que ceux induits par la vancomycine parentérale.

Ce risque est accru en cas d'insuffisance rénale et d'administration concomitante de substances néphrotoxiques.

Un traitement par la vancomycine peut induire une ototoxicité, vestibulaire et auditive, pouvant aller jusqu'à une perte d'audition définitive.

Il faut surveiller la fonction rénale et celle du VIII^{ème} nerf crânien pendant le traitement. La perte auditive initiale, qui concerne les hautes fréquences, ne peut être décelée que par des audiogrammes.

Des acouphènes peuvent précéder l'atteinte de la fonction auditive. Dans ce cas, il faut arrêter le traitement par la vancomycine.

Il ne faut pas utiliser la vancomycine chez les patients qui ont des antécédents de troubles auditifs.

Les autres facteurs susceptibles d'augmenter le risque de toxicité sont l'âge avancé et la déshydratation.

L'administration de vancomycine peut provoquer une prolifération de germes résistants. S'il apparaît de nouvelles infections dues à des bactéries ou à des champignons en cours de traitement, il faut prendre des mesures appropriées. [30]

XII. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus importants de la vancomycine sont la néphrotoxicité, l'ototoxicité et le "red man syndrome". Au début des années 60, les préparations de vancomycine contenaient beaucoup d'impuretés. Le degré de pureté s'est beaucoup amélioré dans la deuxième moitié des années 80. Les impuretés contribuaient aux effets indésirables de la substance et leur fréquence a diminué avec les préparations actuelles.

❖ Red man syndrome

Red man syndrome implique une éruption érythémateuse prurigineuse sur la partie supérieure du tronc, du cou et du visage, associée à une perfusion intraveineuse trop rapide de la vancomycine, souvent chez les adultes normaux qui reçoivent 1000 mg de vancomycine pendant 1 heure.

C'est une réaction non immunologique ou anaphylactoïde. L'augmentation de la concentration d'histamine plasmatique est attribuée à la vitesse de perfusion de vancomycine et à son tour, est en corrélation avec la sévérité de la réaction. Autres présentations du Red man syndrome comprennent la fièvre, des étourdissements, l'agitation, l'angio-œdème, tachycardie, hypotension, détresse respiratoire et un collapsus cardiovasculaire dans les cas graves. [31]

L'incidence varie entre 3.7 et 4.7% chez des patients infectés et de 30 à 90% chez des volontaires sains. Cet effet indésirable n'est pas dose-dépendant. [24]

❖ Néphrotoxicité

Le mécanisme de la néphrotoxicité n'est pas bien élucidé. Il semble être lié au transport actif de la vancomycine du sang aux cellules tubulaires, un processus qui est saturable et à la réabsorption tubulaire, mécanisme qui est probablement moins important. L'accumulation dans la cellule est différente de celle des aminoglycosides.

Les facteurs suivants ont été associés à la néphrotoxicité : une concentration résiduelle > 10 mg/L, une durée de traitement prolongée, une fonction rénale diminuée, une péritonite, une neutropénie et l'administration concomitante d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. Les reins du nouveau-né semblent moins susceptibles à la néphrotoxicité de la vancomycine que ceux de l'adulte ou des enfants plus âgés.

L'incidence de la néphrotoxicité est d'environ 5% chez l'adulte sous monothérapie, mais peut atteindre 22 à 35% en cas de co-thérapie avec un aminoglycoside. La néphrotoxicité est réversible chez quasiment tous les patients après l'arrêt du traitement. Chez les nouveau-nés, une néphrotoxicité induite par la vancomycine est plus rare et également réversible. [24]

❖ Ototoxicité

L'ototoxicité de la vancomycine se caractérise par une toxicité vestibulaire et cochléaire. D'abord, elle a été associée à des concentrations de vancomycine supérieures à 80 mg/L, raison motivant la recommandation de taux sériques inférieurs à 40 mg/L. Cette relation n'a pas pu être confirmée dans des études plus récentes, et depuis l'utilisation des préparations bien purifiées, il n'y a que de très rares cas d'ototoxicité sous vancomycine. Le mécanisme n'est pas connu et des études chez l'animal n'ont pas réussi à prouver un effet ototoxique de la vancomycine. Certaines études ont montré une augmentation de l'ototoxicité des aminoglycosides en présence de la vancomycine.

L'incidence rapportée chez l'adulte est < 2%, mais une majorité des rapports sont biaisés. [24]

❖ Manifestations hématologique

Des manifestations hématologiques liées à la vancomycine, comprennent une leucocytose, éosinophilie, neutropénie et une thrombocytopénie immunitaire. Un cas d'agranulocytose chez un patient présentant une insuffisance rénale a également été rapportée. La vancomycine doit être interrompu si ces conditions se développent. [32]

Une hémorragie sévère peut survenir chez les patients présentant une thrombocytopénie immunitaire induite par vancomycine. La détection d'anticorps anti-agrégants plaquettaires dépendants de la vancomycine chez les patients recevant l'antibiotique chez lesquels la thrombocytopénie se développe, et l'absence d'anticorps chez les patients recevant le médicament chez lesquels le nombre de plaquettes qui restent stables, indique que ces anticorps sont à l'origine de la thrombopénie. [33]

❖ Anaphylaxie médiée par les IgE

L'anaphylaxie est une réaction à médiation immunologique impliquant des anticorps IgE spécifiques à un médicament.

L'anaphylaxie en réponse à l'administration de vancomycine est considéré comme rare, bien que des réactions impliquant un œdème de Quincke, détresse respiratoire, et le bronchospasme, avec présence des IgE spécifiques de la vancomycine ont été décrites. [32]

❖ Autres :

Lorsqu'on a commencé à utiliser la vancomycine, sa préparation n'était pas pure et des effets indésirables comme la fièvre et les thromboses veineuses ont été observées. Depuis, la préparation de vancomycine a été purifiée et ces événements indésirables sont désormais rares.[26]

nausées, frissons, hypotension, respiration sifflante, dyspnée, urticaire, prurit, douleur et spasme musculaires à la poitrine et au dos, éruptions, y compris dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, dermatose bulleuse à IgA linéaire et de rares cas de vasculite ont été associés à l'administration de la vancomycine. [28]

XIII. Grossesse et allaitement :**13.1. Grossesse :**

La vancomycine traverse le placenta humain, apparaît dans le sang du cordon ombilical après traitement maternel en IV, les concentrations dans sang de cordon ombilical et le fluide amniotique, au cours du 3eme trimestre sont comparables aux taux sanguins maternels.

Il n'existe aucune étude qui indique que la posologie de la vancomycine devrait être modifiée pendant la grossesse. [34]

Les femmes enceintes ayant une fonction rénale normale peuvent également avoir une clairance accélérée de la vancomycine, en raison de l'augmentation du flux sanguin rénal pendant la grossesse. Ils sont également susceptibles d'avoir des volumes plus élevés de distribution en raison du volume accru de sang. Ces effets deviennent plus prononcés dans les derniers stades de la grossesse, et persistent au cours des premiers jours du post-partum (mais reviennent progressivement à leurs valeurs avant la grossesse). [35]

13.2. Allaitement :

La vancomycine est excrétée dans le lait maternel humain lorsqu'elle est administrée IV. Lorsqu'elle est administrée par voie orale, la vancomycine est mal absorbée par le tractus gastro-intestinal. Elle est, par conséquent, pas susceptible d'entraîner des effets indésirables chez le nourrisson. [34]

La vancomycine ne doit être utilisée pendant la période d'allaitement qu'en cas d'échec d'autres antibiotiques. Elle sera administrée avec précaution aux mères qui allaitent, étant

donné le risque de réactions indésirables chez le nourrisson (perturbations de la flore intestinale et diarrhée, colonisation par des champignons de type levure, voire sensibilisation).

Si l'administration de ce médicament est importante pour la mère qui allaite, il convient d'envisager l'arrêt de l'allaitement. [27]

XIV. Surdosage et toxicité

Une toxicité par surdosage a été signalée. L'injection de 500 mg IV à un enfant de 2 ans a provoqué une intoxication létale. L'administration d'une quantité totale de 56 g sur 10 jours à un adulte a entraîné une insuffisance rénale. Dans certaines conditions à haut risque (p. ex. une insuffisance rénale sévère), une forte élévation des taux sériques et des effets oto- et néphrotoxiques peut survenir.

- Mesures à prendre en cas de surdosage :

- ✓ On ne connaît pas d'antidote spécifique.
- ✓ Un traitement symptomatique s'impose, ainsi que le maintien de la fonction rénale.
- ✓ La vancomycine est faiblement extraite du sang par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

Une hémofiltration ou une hémoperfusion à l'aide de résines de type polysulfone ont été utilisées pour réduire les concentrations sériques de vancomycine. [27]

XV. Interactions médicamenteuses :

Il existe un risque de majoration de la néphrotoxicité et de l'ototoxicité lors de l'association de la vancomycine avec les autres médicaments présentant des risques de toxicité, notamment les aminosides. [3]

15.1. Interactions souhaitées :

Synergie avec les aminoglycosides sur nombreuses souches de *S. aureus*, de streptocoques et de *Streptococcus sp.* (groupe viridans). Synergie sur certaines souches de *S. aureus* (partiellement) et sur *S. epidermidis* avec rifampicine.

Efficace seule ou en association avec un aminoside dans l'endocardite à *S. viridans* ou *S. bovis*.

Efficace en association avec un aminoside en cas d'endocardite à entérocoque. [36]

15.2. Interactions indésirables :

Nombreuses incompatibilités avec d'autres substances à cause du pH acide de la vancomycine : surveiller tout changement dans la solution notamment au niveau de la coloration.

✓ Anesthésiques :

L'administration d'anesthésiques pendant la perfusion de vancomycine peut provoquer hypotension, flush, érythème, urticaire et prurit : administrer la vancomycine en perfusion d'au moins 60 min. avant l'induction de l'anesthésie pour diminuer le risque. [36]

✓ Autres médicaments potentiellement néphrotoxiques ou ototoxiques :

L'administration concomitante ou séquentielle de vancomycine et d'autres substances actives potentiellement neurotoxiques ou/et néphrotoxiques, dont en particulier la gentamycine, l'amphotéricine B, la streptomycine, la néomycine, la kanamycine, l'amikacine, la tobramycine, la viomycine, la bacitracine, la polymyxine B, la colistine et le cisplatine, peut renforcer la néphrotoxicité et/ou l'ototoxicité de la vancomycine et impose dès lors une surveillance étroite du patient.

Du fait d'une action synergique dans ces cas (p. ex. avec la gentamycine), la posologie maximum de la vancomycine doit être limitée à 500 mg toutes les 8 heures. [27]

✓ Relaxants musculaires :

Si de la vancomycine est administrée pendant ou directement après une intervention chirurgicale, l'effet (bloc neuromusculaire) des relaxants musculaires (tels que la succinylcholine) utilisés en concomitance peut être renforcé et prolongé. [27]

CHAPITRE III

Suivi thérapeutiques pharmacologique

I. Généralités :

I.1. Définition de STP :

Le « suivi thérapeutique du médicament » (Therapeutic drug monitoring – TDM) est une procédure qui, via le dosage de la concentration sérique à intervalle défini et son interprétation, permet de maintenir une concentration adéquate du médicament. Le TDM joue un rôle important dans la sécurité et l'efficacité du médicament, en contribuant à optimiser les posologies. Il permet aussi d'individualiser le traitement, ce qui est principalement important dans le cas des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et qui possèdent une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle. [37]

Le terme anglais monitoring provient d'ailleurs du latin «monere» qui signifie « avertir », « rappeler », « souffler », « suggérer une façon d'agir » ou encore « présager ». [38]

L'association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT) définit le STP comme étant : "une spécialité pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du STP a été démontré dans la population générale ou dans une population particulière. Il repose sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques a priori et/ou sur la mesure a posteriori des concentrations sanguines du médicament (suivi pharmacocinétique) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique). [39]

Le STP prend en compte les paramètres connus pour avoir une influence sur la concentration sanguine du médicament a priori tels que :

- Certains paramètres démographiques ayant un impact démontré comme l'âge, le sexe et le régime alimentaire des patients.
- Certains paramètres cliniques comme le mode d'administration, la forme galénique ainsi que la posologie.
- Le génotype des protéines responsables du métabolisme et de l'absorption.
- La présence d'interactions médicamenteuses. [40]

I.2. Historique :

Le suivi thérapeutique pharmacologique a commencé en 1970, et depuis lors, ce concept est bien accepté.

La disponibilité de méthodes analytiques appropriées avec la commercialisation de techniques de dosage immuno-enzymatique, a énormément aidé dans la formation des personnels médicaux et scientifiques aux avantages du STP.

En 1997, une définition de la STP a été développée par le comité IATDMCT « International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology » et IFCC « International Federation of Clinical Chemistry », et a été publiée en tant que: « le STP est une mesure effectuée dans un laboratoire, d'un paramètre qui, avec une interprétation appropriée, va influencer directement sur les procédures de prescription ».

Communément, c'est la mesure dans une matrice biologique est d'un xénobiotique prescrite. Mais il peut aussi être d'un composé endogène prescrit comme thérapie de remplacement chez un individu qui est physiologiquement ou pathologiquement déficiente de ce composé. [41]

La même année, le groupe de travail de la fédération internationale de Chimie Clinique, incluait à la fois la concentration plasmatique du médicament, et la réponse de l'organe cible, dans la définition du suivi thérapeutique.

Le tableau V comprend les médicaments qui sont principalement contrôlés par leurs effets sur les organes cibles, à l'égard de la réponse ou de toxicité.

Par exemple, les pouls ou la mesure de la pression artérielle peut indiquer une réponse à des bêtabloquants, et une numération de formule sanguine complète peut être une mesure de la toxicité chez les patients prenant de l'Azathioprine ou 6-Mercaptopurine. [42]

Tableau V : Médicaments contrôlés par leurs effets sur les organes cibles. [42]

Suivi thérapeutique pharmacologique utilisant la réponse clinique (d'organe) (surveillance pharmacodynamique).	
Classe thérapeutique	Mesure clinique de la réponse
<u>Cardiovasculaire</u> : Antihypertenseurs, bêtabloquants, anti-arythmiques	La pression artérielle, la fréquence du pouls. ECG.
<u>Endocrinologie</u> La thérapie de remplacement d'hormone	Le soulagement des symptômes.
Classe thérapeutique	Mesure en laboratoire
<u>Endocrinologie</u> La testostérone Remplacement de la thyroxine, l'insuline	Concentration plasmatique de testostérone. TSH (parfois FT4). La glycémie, HbA1c.
<u>Anticoagulants</u> warfarine héparine	Temps de prothrombine (PTT), INR. TCA.
<u>Cardiovasculaire</u> Médicaments hypolipidémiants (par exemple, la simvastatine)	Créatine kinase (CK), des tests de la fonction hépatique.
<u>Immunosuppresseurs, médicaments cytotoxiques</u> Azathioprine, 6-mercaptopurine	La numération sanguine.
<u>Médicaments Psycho-actifs</u> Clozapine.	La numération sanguine. Si le patient a senti un malaise avec un syndrome grippal, pensez à mesure de la troponine.

I.3. But :

Le suivi thérapeutique pharmacologique a pour objectif de :

a) permettre une adaptation posologique adéquate conduisant à une efficacité pharmacologique optimale :

Dans ce groupe, on trouve les médicaments pour lesquels il existe une importante variation interindividuelle de la biodisponibilité, qui peut être responsable dans certains cas d'une inefficacité thérapeutique.

Les interactions médicamenteuses, dont les plus significatives affectent souvent le métabolisme, peuvent en effet entraîner des variations importantes de la concentration des médicaments dans le sang et au niveau de leur cible cellulaire, et en conséquence, conduire à une efficacité pharmacologique variable, parfois insuffisante.

Le suivi thérapeutique pharmacologique est un outil indispensable pour objectiver ces variations et corriger éventuellement la posologie afin d'atteindre un effet pharmacologique optimal.

b) prévenir les manifestations indésirables apparaissant au cours de certains traitements :

A l'origine, début des années septante, le suivi thérapeutique pharmacologique avait pour principale raison la prévention de la toxicité des médicaments, parmi lesquels on trouvait les aminosides, les glycopeptides, mais également la digoxine.

Cet objectif du suivi thérapeutique pharmacologique reste une priorité et le nombre de médicaments dont on contrôle la pharmacocinétique pour en prévenir la toxicité est de plus en plus vaste.

c) permettre une réduction du coût des traitements :

Les soins de santé sont de plus en plus coûteux, mais le budget qui leurs est consacré n'est pas extensible indéfiniment.

Depuis de nombreuses années, les restrictions budgétaires se multiplient. Il est dès lors tout à fait légitime que toute initiative permettant de réduire les dépenses soit bien reçue et notamment le suivi thérapeutique pharmacologique. [43]

Le tableau VI illustre les situations cliniques dans lesquelles il peut être souhaitable d'effectuer le dosage sanguin d'un médicament.

Tableau VI: Situations cliniques motivant un dosage sanguin d'un médicament. [44]

Situation	Objectif	Exemple
Réponse insuffisante au traitement	Distinction entre : a) Résistance thérapeutique. b) Exposition insuffisante. c) Mauvaise adhésion thérapeutique.	a) Crise d'épilepsie malgré un traitement donnant des taux plasmatiques généralement suffisants. b) Crise d'épilepsie en présence d'un taux trop bas lié à une mauvaise absorption ou à une interaction pharmacocinétique. c) Crise d'épilepsie suite à une prise inadéquate (oublis volontaires ou non).
Suspicion de toxicité	a) Confirmer le diagnostic d'intoxication et adapter la posologie (au besoin). b) Envisager les mesures adéquates pour traiter une intoxication.	a) Survenue de tremblements chez un patient sous lithium. b) Ingestion de grande quantité de paracétamol : évaluation du besoin de continuer l'administration de N-acétylcystéine.
Manifestations cliniques ambiguës	Distinction entre une réponse insuffisante et un effet toxique.	Crise d'épilepsie lors d'un traitement par la phénytoïne.
Dysfonction d'un organe	Prévenir les effets indésirables / toxiques sur accumulation médicamenteuse en adaptant la posologie.	Adaptation de la digoxine en cas d'insuffisance rénale aigue ou péjorée.
Interaction médicamenteuse	a) Détection d'une interaction. b) Prévenir les conséquences en adaptant la posologie.	a) Surveillance post-marketing. b) Suivi des antirétroviraux chez des patients VIH après introduction de rifampicine.
Individualisation du traitement	Adaptation de la posologie en fonction des concentrations en cas de grande variabilité interindividuelle, d'une marge thérapeutique étroite et en l'absence de moyen de contrôler l'effet du médicament.	- Adaptation des doses et de l'intervalle d'administration des aminoglycosides chez des patients en soins intensifs - Suivi des concentrations de tacrolimus chez les patients greffés.
Recherche clinique	Déterminer le profil pharmacocinétique et la relation dose-concentration-réponse	Développement d'un nouveau médicament

I.4. Justification :

Pour qu'un médicament soit éligible au titre du STP, il est nécessaire qu'il présente à la fois :

- une relation concentration-effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) meilleure que sa relation dose-effet.
- une grande variabilité de la relation dose-concentration d'un patient à l'autre.
- une variabilité faible ou prévisible de la relation dose-concentration au cours du temps (au moins à court terme) chez un même patient.
- une zone thérapeutique étroite.
- une réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure d'effet. [3]
- L'effet est difficilement mesurable autrement.
- L'existence d'une méthode d'analyse rapide et fiable. [44]

Sur l'ensemble des médicaments présents dans la pharmacopée, seulement une petite quarantaine fait aujourd'hui l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique régulier :

➤ **les antiépileptiques** (acide valproïque, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, lamotrigine, topiramate, vigabatrine...): Ces médicaments présentent parfois une toxicité importante difficile à déceler cliniquement, ce qui explique la réalisation du suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques.

➤ **les antibiotiques** (amikacine, gentamicine, vancomycine, teicoplanine,...) : Le STP des antibiotiques a longtemps été limité aux aminoglycosides et aux glycopeptides dont la néphrotoxicité est redoutée.

➤ **les antirétroviraux** (saquinavir, ritonavir, didanosine, lamivudine, ...).

➤ **les antifongiques** (amphotéricine B, itraconazole, voriconazole...) : Le STP a pour but de réduire le développement de résistances et de diminuer le coût et la durée des traitements.

➤ **les immunosuppresseurs** (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, a. mycophénolique, ...).

➤ **les médicaments du système cardiovasculaire** (digoxine, amiodarone, disopyramide, propafénone, flécaïnide,...).

➤ **les psychotropes** (amitriptyline, imipramine, clomipramine, désipramine, clozapine, lithium, midazolam,...).

➤ d'autres médicaments comme la théophylline, le méthotrexate, le 5-fluorouracil. [43]

I.5. Les paramètres classiquement mesurés en pratique courante :

Le TDM représente une stratégie d'individualisation du traitement basée sur la pharmacocinétique. Les paramètres évalués sont :

- **Concentration résiduelle (Co ou Cmin)** : juste avant la nouvelle administration du médicament. C'est une méthode traditionnelle, simple et pratique du monitoring en routine de nombreux médicaments. Elle est utilisée pour apprécier l'efficacité du médicament mais rarement pour apprécier la toxicité sauf pour les aminosides.

Elle nécessite des méthodes de dosages sensibles.

- **Concentration à un autre temps** (rare), par exemple au pic Cmax. En effet, le moment du pic est difficilement appréciable avec certitude. Il est influencé par la voie d'administration, la forme galénique, l'alimentation ou d'autres médicaments. Il permet d'apprécier l'absorption d'un médicament, sa toxicité mais rarement son efficacité sauf pour les aminosides (Itraconazole, Atovacone).

- **Concentration à un temps C2** (concentration 2 heures après la prise orale).

- **Aire sous la courbe (AUC)**: quand la relation concentration-effet concerne ce paramètre. Elle est utile pour les molécules présentant une grande variation interindividuelles (résorption, métabolisme et excrétion).

Elle nécessite un grand nombre de prélèvements réalisés sur une assez longue durée ce qui est un désagrément pour le patient et une interprétation postérieure (formation du personnel médical à l'utilisation de ces nouveaux items). C'est une méthode coûteuse. [45]

II. Processus :

La décision d'individualiser le traitement à partir d'un dosage de médicament n'a de sens que si des données correctes sont obtenues lors du STP. Ceci ne dépend pas uniquement de l'analyse et du laboratoire, mais aussi des étapes préalables

La figure illustre le processus de STP. [24]

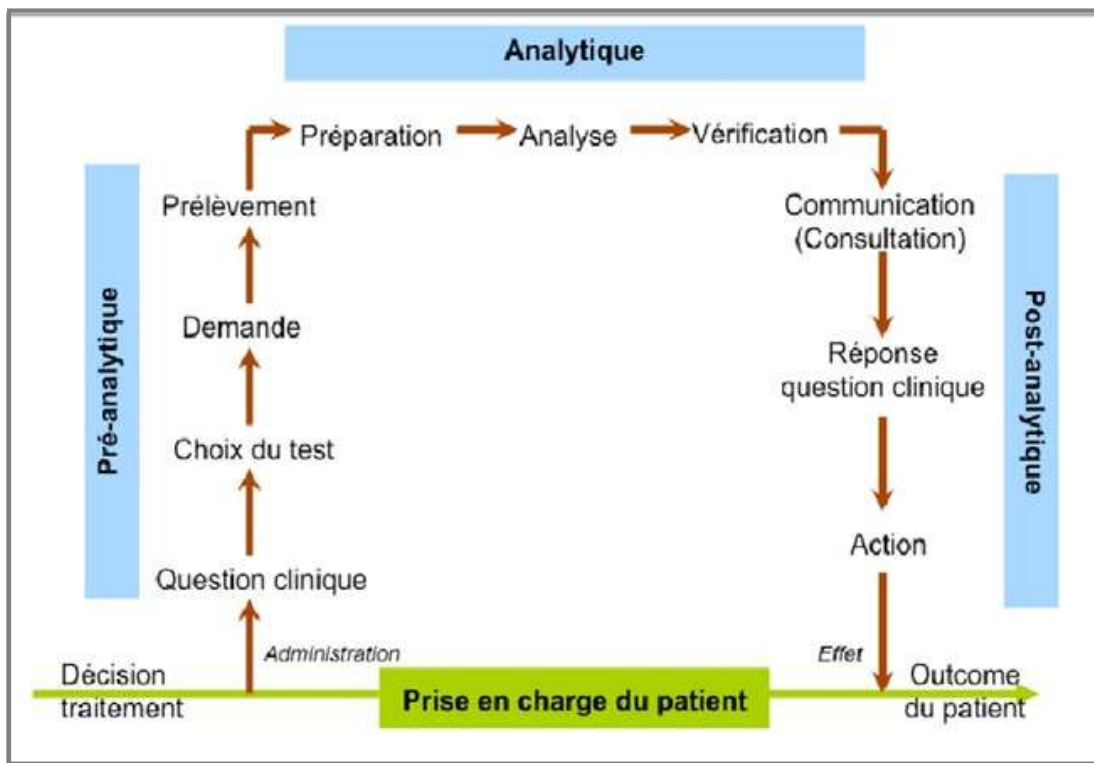


Figure 5: Illustration du processus STP.

II.1. Phase pré-analytique :

La phase pré-analytique est constituée de toutes les étapes, de la préparation du patient pour le prélèvement de l'échantillon, jusqu'au traitement de l'échantillon avant l'étape d'analyse.

Des pré-erreurs d'analyse peuvent se produire *in vivo* ou *in vitro*. De nombreux facteurs pré-analytiques peuvent modifier les résultats des tests en produisant des changements qui ne reflètent pas l'état physiologique ou clinique vrai du patient. *In vivo*, les facteurs sont plus difficiles à contrôler pour les professionnels de laboratoire, mais certaines erreurs pré-analytiques peuvent être évitées en appliquant les exigences de manipulation.

Une des variables pré-analytiques les plus communes se produit après que le sang a été recueilli, et elle est liée à la stabilité du médicament dans des tubes de collecte du sang. *In vitro*, la stabilité du médicament dépend de plusieurs facteurs, y compris le tube primaire utilisé, le volume de remplissage dans le tube, ainsi que le temps et la température de stockage. [46]

- Demande de suivi thérapeutique pharmacologique :

La demande d'analyse, informatisée ou manuscrite, récolte souvent des informations sur le patient, le prélèvement et le traitement. Ces informations sont très utiles voire indispensables pour interpréter correctement le résultat et répondre au questionnement clinique (tableau VII). L'étendue de l'information demandée dépend essentiellement de l'organisation du TDM dans l'institution. La forme de la demande d'analyse peut influencer (et optimiser) tout le processus.[24]

Les informations nécessaires pour permettre une interprétation du résultat, devrait inclure le temps de la collection de l'échantillon, le temps de la dernière dose, la posologie et l'indication pour le suivi thérapeutique. [47]

Tableau VII : Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de TDM.

Type	Information	Remarque
Données du patient	nom numéro d'identification, etc. date de naissance	Identification obligatoire
	poids taille fonction organique perturbée diagnostic créatinine (ou clearance rénale) co-médications	peuvent expliquer des concentrations plasmatiques inattendues et / ou des paramètres pharmacocinétiques altérés nécessaires pour l'adaptation posologique / si approche bayésienne
Données sur l'échantillon	nature de l'échantillon	traitement et analyse correcte de l'échantillon
Données du traitement	date du début du traitement / dernier changement de la posologie moment de la dernière administration posologie et intervalle voie d'administration durée de perfusion si iv date et heure du prélèvement indication du traitement indication du dosage	obligatoire pour une interprétation correcte du résultat obligatoire pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques

- Nature de l'échantillon :

La concentration d'un médicament dans un fluide corporel dépend de plusieurs facteurs liés au volume de la distribution du médicament. Chaque type d'échantillon a des avantages et des inconvénients.

Un médicament est internalisé par les cellules à partir du fluide extracellulaire pour exercer son effet. Pour cette raison, la surveillance thérapeutique de médicament est typiquement réalisée en utilisant le sérum, le plasma ou le sang total.

L'urine est plus fréquemment utilisée pour la médecine légale et les tests de toxicologie plutôt que pour le suivi thérapeutique.

Fritch et al. décrivent la détection des barbituriques dans la salive, le plasma et l'urine. Après une dose thérapeutique orale unique de butalbital, le phénobarbital et le secobarbital, ces médicaments ont été facilement excrétés à des concentrations détectables dans le fluide oral sur une période d'environ 2 jours.

Depuis certains médicaments mères et leurs métabolites sont excrétés dans l'urine, la récupération de médicaments dans l'urine dépend de la fonction rénale, le pH de l'urine et l'état d'hydratation du patient, et ne correspond pas nécessairement aux concentrations plasmatiques. Cependant, l'analyse du fluide oral (salive) a fourni des informations utiles pour la surveillance des médicaments anticonvulsivants pendant de nombreuses années, en particulier chez les patients pédiatriques.

Les prélèvements des urines et de la salive ont l'avantage d'être non-invasives, mais les méthodes validées pour ces échantillons ne sont pas largement disponibles ou utilisés. Les concentrations des médicaments dans la salive sont proportionnelles à celles du plasma, mais ce n'est pas vrai pour l'urine.

Les concentrations de médicaments dans la salive influencés par de nombreux facteurs, y compris les taux de flux salivaire, pH, conditions d'échantillonnage et la contamination.

Le Sérum ou le plasma reste encore l'échantillon préférentiel pour la plupart des méthodes thérapeutiques de médicaments. [46]

- Le moment de la collecte de l'échantillon :

Le moment de la collecte de l'échantillon est important, à cause des variations de concentration de médicament au cours de l'intervalle posologique. Le point le moins variable dans l'intervalle posologique, est juste avant que la prochaine dose est administrée. C'est cette concentration qui est généralement mesurée.

Pour les médicaments à longue demi-vie tels que le phénobarbital et l'amiodarone, les échantillons peuvent être prélevés à n'importe quel point de l'intervalle posologique.

La synchronisation correcte de l'échantillon devrait également tenir compte de l'absorption et de la distribution. Par exemple, la surveillance de la digoxine ne doit pas être effectuée dans les six heures après l'administration, car elle sera toujours en cours de distribution et donc les concentrations plasmatiques seront trop élevées.

Parfois, l'échantillonnage au moment des symptômes spécifiques, peuvent détecter la toxicité liée aux concentrations maximales, par exemple, la carbamazépine et le lithium. [47]

II.2. Phase analytique :

La phase analytique commence par le prétraitement de l'échantillon (centrifugation, ultrafiltration pour le dosage de la fraction libre) et se termine par la vérification du résultat.

L'analyse des médicaments se fait à l'aide de méthodes diverses. Les plus fréquemment utilisées sont :

- Les dosages immuno-métriques (dosage immuno-enzymatique EIA ; dosage enzyme-multiplied – EMIT ; dosage par polarisation de fluorescence – FPIA).
- Les méthodes chromatographiques (chromatographie gazeuse GC ; chromatographie liquide à haute performance – HPLC).

Les méthodes chromatographiques couplées à une détection par spectrométrie de masse (GC-MS ; LC-MS ; LC-MS/MS, appelée aussi tandem MS). [44]

Historiquement, les concentrations de divers anticonvulsivants, comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, et la primidone dans le sérum ou le plasma, ont été mesurées par Chromatographie en phase gazeuse (GC) ou la Chromatographie liquide à haute performance. Plus tard, ces essais ont été remplacés par des méthodes immunologiques en raison de l'automatisation ainsi que le besoin d'améliorer la vitesse d'exécution. [48]

Les méthodes immunologiques sont couramment utilisées pour le suivi thérapeutique de routine dans les laboratoires cliniques. Cependant, les tests disponibles dans le commerce, sont disponibles pour environ 25 médicaments différents, qui sont généralement suivis dans les laboratoires cliniques.

Pour les médicaments moins souvent surveillés, des méthodes chromatographiques telles que la Chromatographie en phase gazeuse, CG / SM, Chromatographie en phase liquide couplée au ultraviolet ou détection de fluorescence, ou la Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, peuvent être utilisés. L'Application de la chromatographie en phase gazeuse pour le suivi thérapeutique du médicament n'est applicable que pour les médicaments qui sont relativement volatile. [49]

Pour Les méthodes immunologiques, les avantages comprennent l'automatisation, une meilleure traçabilité, pas besoin de personnel spécialisé, robustesse.

Les inconvénients comprennent une performance analytique relativement pauvre, au moins pour certains tests, tels que le biais de calibrage, la sensibilité analytique et la spécificité, avec un nombre d'interférences potentielles (réactivité croisée avec d'autres médicaments ou des métabolites, des anticorps hétérophiles, des composés endogènes), et le coût de réactifs.[50]

Les techniques physicochimiques, en particulier chromatographiques, se sont largement développées dans le cadre du suivi thérapeutique au cours des dernières années. Généralement plus spécifiques que les techniques immunochimiques, elles permettent le dosage simultané et indépendant de plusieurs médicaments de la même famille pharmaco-thérapeutique, ou d'une molécule mère et de ses métabolites.

Il s'agit par ailleurs de techniques flexibles, permettant la mise au point de nombreuses méthodes d'analyse avec le même appareillage, indépendamment de toute stratégie commerciale. Néanmoins, ces techniques imposent des contraintes de temps (temps de mise au point, temps de validation, temps de réalisation), sont plus complexes à mettre en œuvre que les méthodes immunochimiques (ce qui les rend parfois difficiles à utiliser dans un contexte d'urgence) et nécessitent généralement plusieurs types d'appareillage (différentes techniques séparatives, différents détecteurs, etc.), ce qui se traduit par un coût d'investissement important.

Cependant, cet investissement peut être amorti par un coût de fonctionnement plus faible que celui des techniques immunochimiques, surtout dans le cas d'analyses par séries. Dans le cadre de l'Assurance qualité, les techniques physicochimiques développées localement peuvent parfaitement faire l'objet d'une accréditation si elles sont totalement validées selon les critères internationalement reconnus, si leur utilisation en routine fait appel à des contrôles de qualité internes et si les laboratoires qui les utilisent participent aux contrôles de qualité externes existants. [3]

II.3. Phase post-analytique :

L'interprétation des résultats doit être fondée sur les données cliniques, le délai entre l'administration et le prélèvement, les zones thérapeutiques, la population à laquelle appartient le patient ainsi que les performances et les limites de la technique analytique employée⁸⁰, le respect des délais de prélèvement et d'équilibration, l'observation des recommandations techniques, et le relevé exact des données sont indispensables pour réaliser une interprétation correcte des résultats. [51]

Les données cliniques essentielles concernent l'indication pour laquelle le médicament est administré, les effets actuels du traitement, les pathologies associées ou l'état morbide et les données morpho-métriques essentielles, telles que taille, poids, sexe et âge. En fonction du médicament étudié, d'autres données paracliniques peuvent être nécessaires, telles que la clairance de la créatinine.

La concentration sanguine ou plasmatique d'un médicament étant une variable, et non une grandeur régulée comme les constantes physiologiques, la connaissance de l'heure de prélèvement et de l'heure de l'administration précédente est indispensable à l'interprétation correcte des résultats. Malheureusement, cette notion simple est difficile à faire passer auprès des équipes soignantes, en particulier des infirmières.

La zone thérapeutique est une notion qui englobe à la fois la fourchette des concentrations sanguines dans laquelle le médicament est actif et non toxique et la variabilité interindividuelle de la relation concentration-effet. En outre, il s'agit d'une sorte d'intervalle de confiance qui n'a qu'une valeur statistique, ce qui fait qu'une concentration sanguine inférieure à la zone thérapeutique peut coexister avec des signes de surdosage chez certains patients ou, inversement, des concentrations sanguines supérieures à la zone thérapeutique peuvent se révéler inefficaces chez d'autres.

Enfin, les zones thérapeutiques de nombreux médicaments, même utilisés depuis des dizaines d'années, sont régulièrement remises en question à la lumière d'études épidémiologiques ou de conférences de consensus. Pour toutes ces raisons, le concept de concentration cible a été proposé en remplacement de celui de zone thérapeutique. Il s'agit d'une valeur unique de concentration sanguine dont il faut s'approcher au mieux, en fonction des effets cliniques ; une concentration cible différente devrait pouvoir être proposée pour chaque population particulière concernée par le traitement (sujets âgés, insuffisants rénaux, etc.).

La limite de quantification mais aussi la précision et la spécificité de la technique analytique employée doivent être prises en compte dans l'interprétation d'un résultat, à la fois

pour la zone thérapeutique ou la concentration cible considérée et pour l'éventuelle modification de posologie proposée. [3]

Les valeurs de référence suivantes définissent les intervalles thérapeutiques usuels des médicaments couramment dosés (voir tableau XI).

Elles sont indicatives et doivent être remises en question dans certains cas (taux optimal individualisé pour un patient donné, indication ou durée de traitement inhabituelle, polythérapie).

Face à des résultats de mesure inattendus, il faut penser aux nombreuses causes d'artefacts possibles, au niveau soit du prélèvement (contamination ou dilution du prélèvement, interférence d'un autre médicament, réactions croisées avec des métabolites), soit du patient (erreur dans les doses administrées, non-compliance). [51]

Tableau VIII : Intervalles thérapeutiques usuels des médicaments couramment dosés.

Médicaments		Intervalles thérapeutiques (par défaut: <i>taux résiduel</i>)	
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	<ul style="list-style-type: none"> • greffe rein: Initial: 150-250 µg/l Entretien (> 12 mois): 100-150 µg/l • greffe foie: Initial: 150-250 µg/l Entretien (> 12 mois): 80-120 µg/l • greffe cœur ou poumon: Initial: 150-300 µg/l Entretien (> 12 mois): 120-150 µg/l • trouble auto-immun: Initial: 150-250 µg/l Entretien: 50-150 µg/l 	
	Évérolimus	toute greffe: 5-8 µg/l	
	Sirolimus	toute greffe: 5-10 µg/l	
	Tacrolimus	<ul style="list-style-type: none"> • greffe rein: 0 - 6 mois: 7-12 µg/l 6 - 12 mois: 7-10 µg/l > 12 mois: 6-8 µg/l • greffe foie: 0 - 12 mois: 7-10 µg/l > 12 mois: 5-7 µg/l • greffe cœur ou poumon: 0 - 6 mois: 10-14 µg/l 6 - 12 mois: 8-12 µg/l > 12 mois: 6-9 µg/l 	
Antibiotiques	Amikacine	schéma traditionnel: -résiduel: 5mg/l -pic: 18-25 mg/l	dose journalière unique: résiduel: <1.5mg/l pic: 35-55 mg/l
	Autres aminosides: Gentamicine Tobramycine	schéma traditionnel: résiduel: 1 (2) mg/l pic: 6-8 mg/l	dose journalière unique: résiduel: <0.5 mg/l pic: 20-25 mg/l
	Vancomycine	résiduel: 10-15 mg/l (enfants <12 ans: 5-10 mg/l) (pic: <40 mg/l)	
Antiépileptiques	Carbamazépine	4-12 mg/l	
	Phénobarbital	10-40 mg/l	
	Phénytoïne	10-20 mg/l (relation dose-concentration non linéaire)	
	Valproate	50-100 mg/l	

Cardiovasculaires, analgésiques, autres	Digoxine	fibrillation auriculaire: 0.8-2.0 µg/l insuffisance cardiaque: 0.5-1.0 µg/l (enfants <12 ans: 1.0-2.5 µg/l)
	Thiocyanate	toxicité si >100 mg/l
	Paracétamol	intoxication: donner l'acétylcystéine si >150 mg/l à 4 h ou >40 mg/l à 12 h
	Salicylate	intoxication si >500 mg/l à 6 h
	Théophylline	<i>Résiduel et pic</i> : 5-15 mg/l (enfants <12 ans: 5-10 mg/l)
	Lithium	entretien: 0.5-0.8 mmol/l crise: 0.8-1.2 mmol/l
	Méthotrexate	selon protocole oncologique (µmol/l)

CHAPITRE IV

Suivi thérapeutiques pharmacologique de
la vancomycine

I. STP de la vancomycine:

La pratique de routine de suivi thérapeutique de la concentration sérique de vancomycine a fait l'objet d'un débat intense depuis plusieurs années. La controverse a donné lieu à des preuves contradictoires sur l'utilisation de concentrations sériques de vancomycine pour prévoir et prévenir la toxicité induite par ce médicament et pour mesurer son efficacité. [52]

I.1. But :

❖ *Pour éviter le développement des souches résistantes* : Les concentrations sériques résiduelles de la vancomycine doit être toujours maintenu supérieures à 10 mg / L, (fondée sur des preuves suggérant que l'exposition de *Staphylococcus aureus* à des concentrations sériques résiduelles inférieures à 10 mg / L peut produire des souches de résistance intermédiaire à la vancomycine). [53]

❖ *Pour prévenir une néphrotoxicité* : À ce jour, les preuves d'une relation causale directe entre la toxicité et les concentrations sériques spécifiques de la vancomycine sont limitées, et les données ne sont pas concluants. En absence d'une autre explication, un patient doit être considéré comme ayant une néphrotoxicité induite par la vancomycine s'il y a plusieurs (au moins deux ou trois) concentrations sérique élevée de la créatinine (augmentation de 0,5 mg/dL par rapport au départ) après plusieurs jours de traitement avec la vancomycine.

Le suivi est également recommandé pour les patients qui ont une fonction rénale instable et pour les patients recevant une thérapie prolongée (> 3-5 jours). Une surveillance fréquente (> 1 mesure des concentrations sériques résiduelles, avant la quatrième dose). Pour le traitement de courte durée (<5 jours) ou pour une dose de faible intensité le suivi n'est pas recommandé.[54]

❖ *Pour prévenir une ototoxicité* : Il existe aucune recommandation du suivi des concentrations sériques de la vancomycine pour prévenir l'ototoxicité, parce la monothérapie entraîne rarement une ototoxicité et il n'y a pas de corrélation apparente avec des concentrations sériques de vancomycine. Cependant, le suivi peut être plus important lors de l'administration concomitante des aminoglycosides ou d'autres agents ototoxiques. [53]

I.2. Population concernée :

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

En effet, la vancomycine présente une faible marge thérapeutique; une relation entre concentration et toxicité et une relation entre concentration minimale et efficacité; une variabilité pharmacocinétique interindividuelle considérable. [55]

❖ Chez le nouveau-né :

Les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine chez les nouveaux nés sont différents de celles chez l'adulte. Ces différences sont déterminés par la variation de la quantité d'eau du corps et de la maturation de la fonction rénale dans les premières semaines de vie, à la fois chez les nourrissons, les nés à terme et les prématurés. Cela signifie que les nouveau-nés ont un plus grand Vd et une clairance totale diminuée en comparaison avec les nourrissons et les adultes. Ces changements se traduisent également par des différences interindividuelles plus élevés dans les nouveau-nés que chez les adultes. [56]

Le TDM de la concentration résiduelle de vancomycine est justifié pour s'assurer que cette dernière est suffisamment élevée, ce qui est d'autant plus important en cas d'infection nécessitant d'obtenir des concentrations entre 10 et 20 mg/L. Chez le nouveau-né, l'estimation de la clairance rénale à l'aide de la créatinine est difficile. Ainsi, le TDM de la concentration résiduelle peut également permettre d'éviter un surdosage important, et pourrait possiblement, en se basant sur les résultats chez les adultes, réduire le risque de néphrotoxicité.

A l'exception d'un TDM pharmacocinétique avec détermination des paramètres cinétiques individuels, le dosage de la concentration pic n'est pas justifié. Il est improbable que le TDM de la vancomycine permette de réduire le risque d'ototoxicité chez le nouveau-né. [24]

❖ Chez les insuffisants rénaux :

Puisque la vancomycine est principalement excrété par filtration glomérulaire, sa dose doit être ajustée lorsque les patients ont une insuffisance rénale; la fonction rénale est généralement estimée par la clairance de la créatinine (Clcr). Une relation linéaire entre la Clcr et la clairance de la vancomycine a été démontré, l'ajustement de la dose en fonction de la clairance de la vancomycine a été proposé. [57]

La vancomycine a une fixation protéique de 30 à 50 % et, son élimination étant de prédominance rénale, une élimination extracorporelle sera probablement significative. Puisque la vancomycine est une molécule dont le poids moléculaire est élevé (PM 1450), son élimination extracorporelle est plus importante avec une thérapie convective que diffusive. Ceci renforce encore l'importance d'un suivi thérapeutique individualisé. [58]

❖ **Chez les personnes âgées :**

Chez les sujets âgés, la fonction rénale est diminuée, la vancomycine s'accumule dans l'organisme. Le risque de toxicité et notamment de néphrotoxicité est donc plus élevé.

Un suivi thérapeutique des concentrations résiduelles de vancomycine est donc nécessaire pour prévenir l'apparition d'une néphrotoxicité. [26]

❖ **Chez les patients obèses :**

Du fait de l'hydrophilie de la vancomycine et de l'augmentation à la fois dans la masse de tissu adipeux et musculaire associée à l'obésité, le volume de distribution de la vancomycine chez les patients obèses est susceptible d'être altéré par rapport aux patients non obèses. En plus d'une augmentation de la masse corporelle, l'obésité est associée à une augmentation de certaines protéines circulantes, ce qui conduit à une altération de concentration libre de la vancomycine. Une autre modification qui se produit dans l'obésité c'est l'augmentation de flux sanguin secondaire à l'augmentation du débit cardiaque et du volume sanguin, entraînant une augmentation de la clairance de la vancomycine chez les patients obèses. [59]

I.3. Processus :

I.3.1. Phase pré-analytique :

I.3.1.1. Prélèvement :

Ne pas prélever par une voie héparinée ni dans un tube hépariné. La vancomycine se dégrade également en présence d'héparine à forte concentration, interdisant son prélèvement par une voie contenant de l'héparine. [60]

De façon générale, les prélèvements sur voie centrale sont déconseillés (risque de biais avec certains médicaments). [51]

Le prélèvement sanguin doit être réalisé sur tube sec ou tube avec anticoagulant (EDTA, oxalate). La quantité minimale de sérum nécessaire au dosage est de 100µL environ. [3]

❖ Temps de prélèvement :

Basé sur les techniques disponibles, le prélèvement doit être fait à l'état d'équilibre pharmacocinétique.

Pour les patients ayant une fonction rénale normale, il faut environ quatre doses de vancomycine pour atteindre l'état d'équilibre. [61]

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale lorsque la demi-vie est prolongée, l'état d'équilibre ne peut être atteint au quatrième dosage et donc une concentration résiduelle à ce moment peut sous-estimer l'état d'équilibre. Ceci doit être pris en considération lors de tout ajustement de la dose. [62]

Un prélèvement fait trop tôt ne devrait pas être utilisé pour prédire l'efficacité de la vancomycine, car il serait probablement une surestimation de la vraie cuvette du patient. Par conséquent, un clinicien peut inutilement diminuer une dose de vancomycine ou de ne pas augmenter façon appropriée, conduisant à un sous-dosage et éventuellement contribuer à un échec thérapeutique. Le sous-dosage de la vancomycine est également une préoccupation en raison de l'augmentation du risque de développement d'espèces résistantes à la vancomycine.[63]

I.3.1.2. Transport et conservation :

Dès réception, le tube doit être centrifugé. Par prudence, le délai entre le prélèvement et l'arrivée du tube au laboratoire doit être < 3 h si le transport a lieu à température ambiante (25°C). Au-delà de 3 h de délai, le tube devra être centrifugé et congelé immédiatement après le prélèvement.

Les prélèvements ne doivent pas être stockés plus de 24 h à des températures comprises entre 2 et 8°C. Si un stockage plus long est requis, le sérum doit être congelé à une température=-20°C. Aucune préparation du sérum n'est nécessaire pour le dosage. En revanche, les échantillons décongelés doivent être soigneusement homogénéisés avant d'être analysés. [3]

I.3.2. Phase analytique :

I.3.2.1. Paramètre mesuré :

Une variété paramètres pharmacocinétiques pharmacodynamiques a été proposée pour le suivi de la vancomycine, y compris le temps (t) pendant lequel la concentration de la vancomycine reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI), le rapport de l'aire sous la courbe (AUC) et la CMI, et le rapport de la concentration sérique maximale du médicament (Cmax) et la CMI. [64]

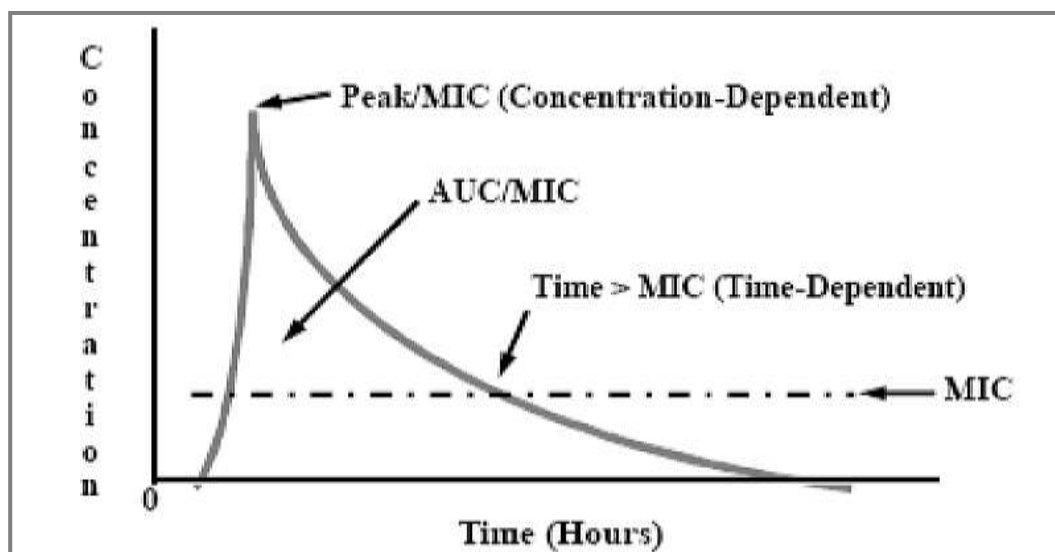


Figure 6 : Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour le suivi de la vancomycine. (Peak = Cmax, MIC = CMI, time = temps). [61]

Les données disponibles, ne supporte pas le suivi des concentrations sériques maximales de la vancomycine pour diminuer la fréquence de la néphrotoxicité.

Le suivi des concentrations sériques résiduelles de vancomycine pour réduire la néphrotoxicité est le mieux adapté pour les patients recevant une dose agressive pour produire des concentrations sériques de 15 à 20 mg / L, ou qui ont un risque de toxicité, tels que les patients recevant un traitement concomitant néphrotoxique. [64]

Le paramètre pharmacodynamique appropriée qui est en corrélation avec l'efficacité le ratio AUC / CMI. [65]

I.3.2.2. Techniques analytiques :

Le dosage de la vancomycine sérique et plasmatique peut être réalisé par une des techniques immunologiques suivantes :

- Immuno-polarisation de fluorescence (FPIA) ;
- Technique EMIT ;
- Immuno-compétition sur film mince multicouche (Opus Behring).

Plus rarement, le dosage peut être réalisé grâce à une technique de chromatographie liquide haute performance.

Les méthodes microbiologiques sont peu Utilisées en raison d'un temps de réponse élevé et devraient être abandonnées dans le cadre du suivi thérapeutique. [3]

Différents instruments peuvent être utilisés pour déterminer les concentrations sériques de vancomycine, en fonction de la capacité de l'hôpital et du laboratoire.

Bien que de nombreux laboratoires aient la capacité d'effectuer des analyses avec des tests différents, généralement une seule méthode est couramment utilisée.

La méthode la plus courante utilisée, selon une étude du le Collège des pathologistes américains 1996, est la méthode la FPI. [66]

Le produit de dégradation cristallin de la vancomycine se forme si le médicament est exposé longtemps à des températures > 25 °C, comme c'est le cas chez les patients insuffisants rénaux chez lesquels il peut s'accumuler. Il n'a aucune activité antibactérienne mais peut être détecté à tort par les anticorps utilisés dans des méthodes de dosage immunologiques. Les résultats obtenus sont ainsi faussement trop élevés. Tous les systèmes, sauf le système AxSYM, sont affectés par ce biais.

Ce système est une méthode immunologique de polarisation de fluorescence (FPIA) utilisant des anticorps monoclonaux murins. [24]

I.3.2.2.1. Méthodes immunologiques :

➤ Méthodes en phase homogène :

❖ FPIA (Fluorescence Polarisation Immuno Assay) :

C'est une méthode homogène sans séparation ou des étapes de lavage. Elle est basée sur l'augmentation de la polarisation de la lumière fluorescente du traceur lorsqu'il est lié à un anticorps spécifique. Si l'échantillon contient la molécule recherchée, elle entre en compétition avec le traceur pour la liaison avec l'anticorps et le signal de polarisation diminue. [67]

La vancomycine de l'échantillon et la fluorescéine conjuguée (le traceur) entrent en compétition pour se lier aux anticorps.

L'intensité de la lumière fluorescente polarisée est mesurée. La concentration en médicament est inversement proportionnelle à la polarisation. [68]

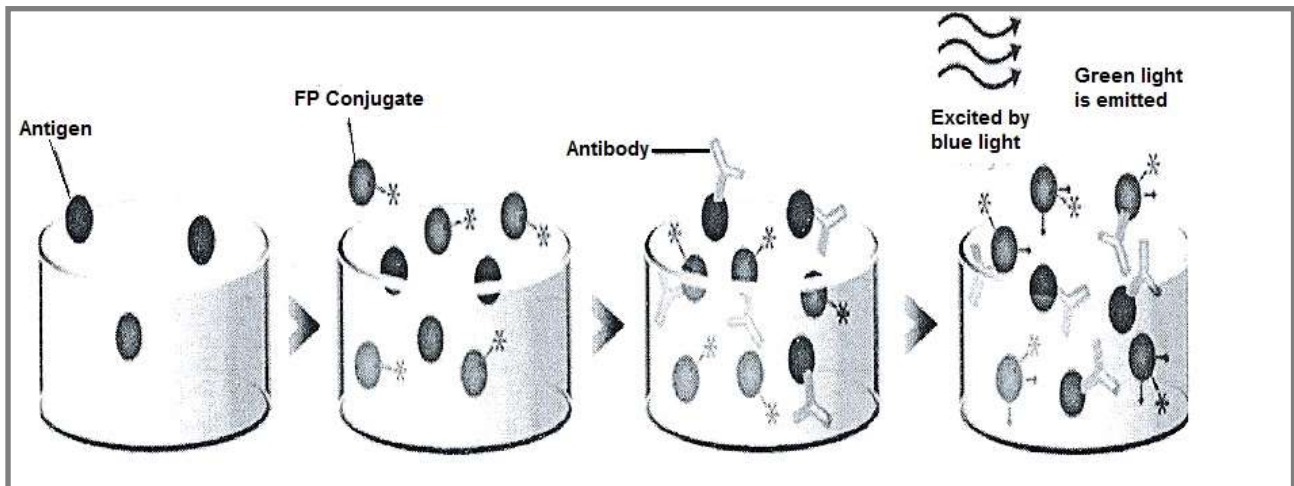


Figure 7 : Principe de la méthode FPIA.

❖ EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technic):

Ce type de dosage est basé sur le principe de l'inhibition ou de l'activation de l'activité enzymatique lors de la fixation de l'antigène marqué (conjugue) sur le site anticorps. Ces modifications sont dues à des transformations de la conformation moléculaire de l'enzyme. [69]

C'est une technique de dosage immuno-enzymatique homogène utilisé pour l'analyse quantitative de la vancomycine dans le sérum ou le plasma humain. Le sérum ou le plasma est mélangé avec un réactif qui contient une vancomycine marquée par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH). Par la suite, un autre réactif qui contient des anticorps à la vancomycine et la coenzyme « nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) », est ajouté. La

vancomycine dans l'échantillon et à la vancomycine marquée par la G6PDH entre en compétition pour les sites de liaison des anticorps.

L'activité enzymatique diminue lors de la liaison aux anticorps, de sorte que la concentration de la vancomycine dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique. L'enzyme active convertit le NAD oxydée en NADH, ce qui entraîne un changement d'absorbance qui est mesurée par spectrophotométrie.

La G6PDH endogène n'interfère pas parce que les coenzymes fonctionnent seulement avec l'enzyme bactérienne (*Leuconostoc mesenteroides*) utilisés dans l'essai. [70]

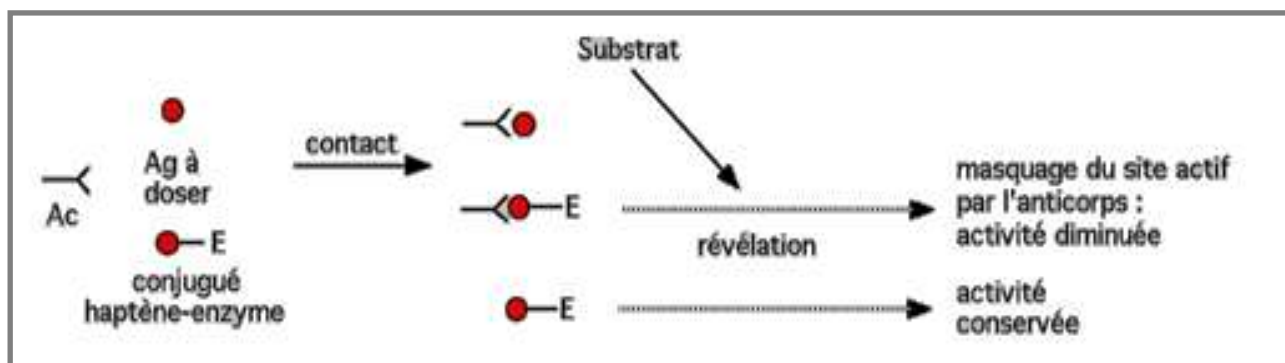


Figure 8 : Principe de la méthode EMIT.

❖ Dosage immuno-turbidimétrique sur particules:

La vancomycine libre, présent dans l'échantillon du patient, entre en compétition avec la particule revêtu par la vancomycine pour les sites de liaison aux anticorps spécifiques de la drogue, ce qui inhibe l'aggrégation des particules par anticorps. Le taux et le degré d'aggrégation des particules est inversement proportionnelle à la quantité de vancomycine présente dans l'échantillon du patient. [71]

On peut obtenir une courbe classique d'inhibition de l'agglutination en fonction de la concentration, avec une vitesse maximale d'agglutination associée à la plus faible concentration de vancomycine, et la plus petite vitesse d'agglutination associée à la plus forte concentration de vancomycine. [72]

➤ **Technique en phase hétérogène**

❖ **CMIA (Chemiluminescent microparticle immunoassay)**

C'est un test immunologique en une étape pour le dosage quantitative de la vancomycine dans le sérum ou le plasma humain en utilisant la technologie CMIA.

L'échantillon, les anticorps anti-vancomycine couplés à des microparticules paramagnétiques, et le conjugué de la vancomycine marqué à l'acridinium sont combinés pour créer un mélange réactionnel. La vancomycine présente dans l'échantillon et le conjugué marqué d'acridinium entrent en compétition pour se lier aux anticorps anti-vancomycine (couplés à des microparticules paramagnétiques). Après lavage, les solutions de déclenchement de la réaction chimiluminescente sont ajoutées au mélange réactionnel.

La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en RLUs (relative light units). Une relation indirecte existe entre la quantité de la vancomycine dans l'échantillon et la RLU détectée par le système optique. [73]

❖ **RIA (Radio-immuno-assay):**

La méthode RIA a également été utilisée. Malgré la bonne qualité des résultats analytiques, elle est moins efficace et plus coûteuse que FPIA, et il y'a aussi l'inconvénient d'utiliser des substances radioactives. [74]

I.3.2.2.2. Méthodes chromatographiques HPLC :

La vancomycine a été qualifié dans les échantillons de plasma et de sérum en utilisant une Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance (HPLC) couplée à un détecteur UV/Fluorescence, à un détecteur électrochimique, et au spectromètre de masse.

Bien que certaines de ces méthodes fournissent une grande sensibilité et spécificité, les techniques d'extraction fastidieuses et la technologie coûteuse sont un obstacle majeur pour leur mise en œuvre pratique. Par conséquent, une méthode HPLC simple, avec un procédé d'extraction de routine est souhaitable. [75]

I.3.2.2.3. Méthodes spectrophotométriques :

Les méthodes d'analyse spectrophotométriques sont généralement peu coûteux et relativement facile à réaliser, mais probablement en raison de la complexité de la molécule de vancomycine, très peu de méthodes utilisant ces techniques sont décrites dans la littérature. En

raison de la limite de détection insuffisante, les procédures spectrophotométriques relatives à la vancomycine sont adéquats seulement pour l'analyse de médicaments et non pas pour le dosage des antibiotiques dans les liquides biologiques. [74]

I.3.3. Étape post-analytique :

❖ Interprétation du résultat :

Il n'existe pas de règle d'interprétation systématique des résultats. Celle-ci se fera en fonction de la gravité de l'infection, des caractéristiques du patient et des modalités d'administration. On se réfère aux zones thérapeutiques. Classiquement, une Cmin trop élevée impose un espacement de l'intervalle entre deux administrations. [3]

➤ Zone thérapeutique :

- Cmax : 20-40 ug / ml (à 1 h après la fin de la perfusion)
- Cmin : 10-20 ug / ml. [76]

➤ Les concentrations résiduelles de vancomycine souhaités :

- ✓ Pneumonie, l'ostéomyélite, l'endocardite, la bactériémie: 15-20 mcg / ml
- ✓ Les infections du système nerveux central: 20 mcg / ml
- ✓ Fièvre neutropénique, infections de la peau et sous-cutanées : 10-15 mcg / ml
- ✓ Pour les infections à SARM concentrations minimales sérum > 10 mcg / ml, doit toujours être maintenu pour éviter le développement de la résistance. [77]

Remarque: Pour une thérapie combinée avec des aminoglycosides, les concentrations résiduelles souhaitées sont de 5 à 10 mg / L. [78]

Tableau IX : Ajustements basés sur les niveaux sériques de vancomycine chez les adultes. [78]

La thérapie	C. résiduelle mesurée (mg/L)	Ajustement de l'intervalle posologique
Vancomycine	<5	Si > 24h, diminuer l'intervalle de 12h.
		Si = 12h, envisager un intervalle de 8h chez les patients avec une bonne fonction rénale.
	5 - 10	pas de changement, sauf en cas des infections par SARM (10-15mg/L) ou infection de SNC, ostéomyélite, endocardite, ou pneumonie (15 -20 mg/L).
	10-15	Pas de changement, sauf si une infection du SNC, ostéomyélite, endocardite, ou pneumonie. Pour ces quatre infections spécifiques : 15-20 mg / L.
	15-20	Allonger l'intervalle de 12h, sauf si infection du SNC, ostéomyélite, endocardite, ou pneumonie : 15-20 mg / L
Vancomycine avec aminoglycoside	<5	Si > 24h, diminuer l'intervalle de 12h. Si = 12h, envisager un intervalle de 8h chez les patients avec une bonne fonction rénale.
	5-10	Pas de changement.
	10 - 20	Allonger l'intervalle de 12h, sauf en cas des infections par SARM, infection du SNC, ostéomyélite, endocardite, ou pneumonie. Pour ces cinq infections spécifiques : 10 - 15 mg/L, MAIS surveiller étroitement la fonction rénale.

CONCLUSION

La vancomycine est un antibiotique d'utilisation facile et à faible coût, qui a prouvé son efficacité pour le traitement des infections à Gram positif.

Cependant son utilisation nécessite le respect des normes et un suivi thérapeutique adéquat selon chaque cas.

Plusieurs schémas posologique, avec utilisation de l'âge, du poids et de la créatinine sérique, ont réussi à atteindre les concentrations sériques cibles.

Selon des études d'efficacité et de toxicité, le suivi des concentrations sériques maximales de la vancomycine n'a pas un grand intérêt dans le STP.

Le suivi des concentrations sériques résiduelles est la méthode la plus précise et la plus pratique pour surveiller l'efficacité.

Plusieurs études pharmacocinétique et pharmacodynamique ont recommandé l'AUC / MIC comme le paramètre le plus appropriée qui est en corrélation avec l'efficacité.

Le suivi thérapeutique de la vancomycine n'est pas justifié pour tous les patients, les jeunes patients ayant une fonction rénale normale ne nécessiteraient pas de suivi des concentrations plasmatiques de cet antibiotique, Le suivi traditionnel des concentrations plasmatiques de la vancomycine ne doit être fait que dans des cas comme les insuffisants rénaux , les personnes âgés et en néonatalogie... afin de modifier le schéma posologique pour prévenir l'échec du traitement, réduire le risque de toxicité et de résistance bactérienne.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Catherine Caudy et Jaques Buxeraud**, Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique, 2005, pages 14, 15, 220, 227.
- [2] **François Denis, Marie-Cécile Ploy, Christian Martin et Edouard Bingen**, Bactériologie médicale : Techniques usuelles (2007), page 552.
- [3] **Pierre Market**, Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments, 2004, pages 20, 25, 34. 78, 80, 81. 83.
- [4] **Zhi-Kang Ye, Hui-Lin Tang, Suo-Di Zhai**, Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis, October 18, 2013, DOI: 10.1371/journal.pone.0077169.
- [5] **Chantal Baudry et Huguette Brezellec**, Microbiologie-Immunologie : Cahiers du Préparateur (2007) pages 52, 55.
- [6] **Alphonse Meyer, José Deiana et Alain Bernard**, Cours de microbiologie générale avec problèmes et exercices corrigés (2004) pages 243, 244.
- [7] **Claude Martin, Franck Garnier, Marie-Christine Bimar et Franco Scemama**, Urgences et infections : Guide du bon usage des antibiotiques, antifongiques, antiviraux, antiseptiques (2008) Page 166.
- [8] **Yves Mouton, Edouard Beingen, Yves Deboscker, Luc Dubreuil**, Antibiotiques, antiviraux, anti-infectieux , (2001) page IX.
- [9] **LE LOIR Yves, GANTIER Michel**, Staphylococcus aureus, décembre 2009. Page 113.
- [10] **Sylvie Carle**, La résistance aux antibiotiques : un enjeu de santé publique important ! Pharmactuel Vol. 42 Supplément, 2 Décembre 2009, page 09.
- [11] **Ana Luisa Robles-Piedras and Eva Hilda González-López**, Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin, Proc. West. Pharmacol. Soc. 52: 21-23 (2009).
- [12] **Dr Moellering RC Jr**; Vancomycin: a 50-year reassessment. Clinical Infectious Diseases : an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America [2006, 42 Suppl 1:S3-4].
- [13] **P. E. Reynolds**, Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. November 1989, Volume 8, Issue 11, pp 943-950.
- [14] **Daniel Kahne, Robert Kerns, Seketsu Fukuzawa, Min Ge, Christopher Thompson**, Glycopeptide antibiotics, combinatorial libraries of glycopeptide antibiotics and methods of producing same 27 janv. 2000.
- [15] **O'Neil, M.J.** (ed.). The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2006. p1706.

- [16] **Robert F. Betts, Stanley W. Chapman et Robert L. Penn**, Reese and Betts' a Practical Approach to Infectious Diseases (1 Novembre 2002) page 1117.
- [17] **Polly-Anna Ashford and Sean P. Bew**, Recent advances in the synthesis of new glycopeptide antibiotics, *6th May 2011*.
- [18] **Comité sur les infections nosocomiales du Québec**, Mesures de prévention et contrôle de l'entérocoque résistant à la vancomycine dans les milieux de soins aigus du Québec. Direction des risques biologiques et de la santé au travail, Septembre 2012.
- [19] **P. C. Appelbaum**; The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant Staphylococcus aureus, Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania, USA 2006 Copyright by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.
- [20] **American Society of Health System Pharmacists**; AHFS Drug Information 2009. Bethesda, MD. (2009), p. 483, 485.
- [21] **Abdelaziz Y. Elzouki, Fiona Stapleton, R. J. Whitley et William Oh**, Textbook of Clinical Pediatrics 14 octobre 2011, page 899.
- [22] **Kadria A. Elkhodairy, Samar A. Afifi, and Azza S. Zakaria**, A Promising Approach to Provide Appropriate Colon Target Drug Delivery Systems of Vancomycin HCL: Pharmaceutical and Microbiological Studies, Published 14 January 2014.
- [23] **Michael J. Rybak**, The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin, 2006.
- [24] **Claudia Zaugg**, Evaluation et optimisation du "Therapeutic Drug Monitoring" en néonatalogie, Master of Advanced Studies (MAS) en pharmacie hospitalière, Janvier 2010, Pages 12, 14, 44, 45, 49, 51.
- [25] **Vancomycin Labatec® 500 mg and 1 g** (For Intravenous Use) 06/2010, page 4.
<http://www.labatecpharma.com/wp-content/uploads/2012/04/Pils-Vancomycin-F.pdf>.
- [26] **Anaïs GLATARD**, Comparaison de différentes formules d'estimation de la fonction rénale pour la prédiction des concentrations de vancomycine en gériatrie par une approche de population, mémoire du diplôme d'études spécialisées de pharmacie industrielle et biomédicale, Université Claude Bernard – Lyon 1, 2013, pages 28, 30-31, 40.
- [27] **Vancomycine Sandoz 500 mg, 1000 mg**, poudre pour solution pour perfusion, 12/2010.
bijsluiters.fagg-afmps.be/DownloadLeafletServlet?id=119956.
- [28] **Chlorhydrate de vancomycine encapsulé USP**, partenaires pharmaceutiques du canada, mars 2012.
http://fresenius-kabi.ca/iv-drugs/fr/wp-content/uploads/2015/01/FR_WebInsert_Vanco_Scotland_v1NL-1.pdf.

- [29] **Shanti Mahabir, Ren Yik Lim**, Oral vancomycin desensitisation to treat Clostridium difficile infection in a vancomycin allergic patient, Mahabir et al. World Allergy Organization Journal 2013.
- [30] **Vancocin® orale**, Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments®, 2008. <http://compendium.ch/mpro/mnr/2090/html/fr>.
- [31] **Goh KL, Nazri MY, Ong CL**, Allergic Reaction Following Insertion of Vancomycin Loaded in Bone Cement, The international medical journal malaysia, Volume 13 Number 1, June 2014.
- [32] **Elisa I Choi, MD Peter F Weller, MD**, Vancomycin hypersensitivity, January 2011.
- [33] **Annette Von Drygalski, M.D., Brian R**, N Engl J Med 2007, Vancomycin-Induced Immune Thrombocytopenia,; 356:904-910 March 1, 2007 DOI: 10.1056/NEJMoa065066.
- [34] **Gerard G. Nahum, CAPT Kathleen Uhl**, Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation, What Is and Is Not Known About Teratogenic and Toxic Risks, VOL. 107, NO. 5, MAY 2006 page 1162.
- [35] **Jane de Lemos, Tim LauSept**, Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring, Vancouver Coastal Health & Providence Health Care, Regional Guideline. 27, 2011, Page 09.
- [36] **Sylvie Hermesse, Eric Firre**, Les antistaphylococciques : fiches pharmaceutiques pratiques, Le staphylocoque doré résistant à la méticilline (MRSA) : options thérapeutiques en 2008.
- [37] **Ana Coelho**, Impact de recommandations écrites sur le monitoring thérapeutique (TDM) de la gentamicine et de la vancomycine en néonatalogie, Maîtrise Universitaire en Pharmacie, Genève, 2011. Page 8.
- [38] **Aronson JK**. Monitoring for harms of therapy. Br J Clin Pharmacol 2006;61:365-6.
- [39] **Florian LEMAITRE**, Optimisation des thérapeutiques immuno-suppressives par méthode pharmacologique, thèse de doctorat, 2013-2014. Page 41.
- [40] **Olivier GENSBURGER**, Etude pharmacogénétique et pharmaco-dynamique de la cible de l'acide mycophenolique : l'inosine monophosphate déshydrogénase de type ii, Thèse pour obtenir le grade de DOCTEUR, 2010, page 38.
- [41] **T. F. Ashavaid, A. J. Dheraj**, Therapeutic drug monitoring—A review, Indian Journal of Clinical Biochemistry, January 1999, Volume 14, Issue 1, pp 91-94.
- [42] **Dr Julia M Potter, Dr Peter Collignon and Dr Peter E Hickman**, Therapeutic drug monitoring, ANU Medical School, Canberra, ACT. ACT Pathology, The Canberra Hospital, Woden, ACT. OCTOBER 2004 pages 2, 3, 4.

- [43] **Raphaël DENOOZ**, Intérêt clinique et économique du suivi thérapeutique pharmacologique pour des médicaments habituellement non contrôlés, Thèse déposée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques, 2009-2010. Pages 2, 3.
- [44] **Widmer N, Csajka C, Werner D**, Principles of therapeutic drug monitoring. Rev Med Suisse. 2008 Jul 16;4(165):1644-8.
- [45] **benhazil imane, benkredda soumia**, Suivi thérapeutique pharmaco-logique des antiépileptiques, Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen, 2013, page 54.
- [46] **Amitava Dasgupta**, Therapeutic Drug Monitoring: Newer Drugs and Biomarkers, 28 août 2012. Pages 32, 33.
- [47] **RA Ghiculescu**, Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it, Senior Clinical Pharmacology Registrar, Department of Clinical Pharmacology, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Volume 31, APRIL 2008 Page 43.
- [48] **Amitava Dasgupta**, Analytical Techniques for Measuring Concentrations of Therapeutic Drugs in Biological Fluids, Pradip Datta PhD, Handbook of Drug Monitoring Methods, 2008, pp 67-86.
- [49] **Amitava Dasgupta**, Resolving Erroneous Reports in Toxicology and Therapeutic Drug Monitoring: A Comprehensive Guide, Chapter 1, analytical methods used for Therapeutic Drug Monitoring, July 2012.
- [50] **Gregory Maine, Paul Taylor, Gerhard Veen, and Pierre Wallemacq**, Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry or Automated Immunoassays: What Are the Future Trends in Therapeutic Drug Monitoring? 2012. Page 821.
- [51] **TDM: le Suivi thérapeutique des médicaments**, Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Document révisé par PCL en février 2013.
- [52] **Maria Luiza Pereira Alves, Sérgio Seiji Yamada and Paula Nishiyama**, Therapeutic monitoring of vancomycin, Maringá, v. 34, n. 2, p. 199-204, July-Dec., 2012.
- [53] **Laurie Barclay**, Guidelines Issued for Monitoring of Vancomycin Treatment of S aureus Infection, Released: 07/31/2009.
- [54] **Michael J. Rybak, Ben M. Lomaestro, John C. Rotschafer, Robert C. Moellering**, 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 CID 2009;49 (1 August).

- [55] **Bruno Lacarelle, Ariane Baltasat**, Suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine, 2003.
- [56] **María-Remedios Marqués-Miñana, Anas Saadeddin, and José-Esteban Peris**, Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline, *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Nov; 70(5): 713–720.
- [57] **N. Maki, A. Ohkuchi, Y. Tashiro, M. R. Kim, M. Le, T. Sakamoto**, Initial dose of vancomycin based on body weight and creatinine clearance to minimize inadequate trough levels in Japanese adults, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, October 2012, Volume 31, Issue 10, pp 2537-2543.
- [58] **Schetz M**, Gestion des antibiotiques chez l'insuffisant rénal, 2008, page 545.
- [59] **Edward Grace**, Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* Advance Access published March 1, 2012.
- [60] **Suivi thérapeutique des médicaments (II)**, La pratique clinique, la version in extenso, *Rev Med Suisse* 2008;4:1649-60.
- [61] **Sandeep Devabhakthuni**, Antibiotic Pharmacokinetic Monitoring, PharmD, BCPS, Last updated: May 2011.
- [62] **Gloria Wong, Fekade Bruck Sime, Jeffrey Lipman and Jason A Roberts**, How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infectious Diseases* 2014, 14:288 doi: 10.1186/1471-2334-14-288.
- [63] **Aileen P. Morrison, Stacy E.F. Melanson**, What Proportion of Vancomycin Trough Levels Are Drawn Too Early? Frequency and Impact on Clinical Actions, *Am J Clin Pathol* 2012; 137:472-478.
- [64] **Michael Rybak, Ben Lomaestro, John C. Rotschafer, Robert Moellering Jr**, 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, *Am J Health-Syst Pharm*. 2009; 66:82-98.
- [65] **McKinnon PS, Davis SL**. Pharmacokinetic and pharmacodynamics issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004. 23: 271-88.
- [66] **Michael Burton, Leslie Shaw, Jerome J. Schentag et William Evans**, *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles Of Therapeutic Drug Monitoring*; 1 mai 2005, pg 337.

- [67] **David S. Smith, Sergei A. Eremin**, Fluorescence polarization immunoassays and related methods for simple, high-throughput screening of small molecules, *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, July 2008, Volume 391, Issue 5, pp 1499-1507.
- [68] **AxSYM Vancomycin II assay**, 2005 Abbott Laboratories.
http://www.ilxmedical.com/files/PDF/Vancomycin_AXS.pdf.
- [69] **Michel Vaubourdolle**, *Toxicologie, Sciences mathématiques, Physiques et Chimiques*, 17 décembre 2007.
- [70] **The Emit® 2000 Vancomycin Assay**, Beckman Coulter, Revised September 2010.
https://www.beckmancoulter.com/wsrportal/techdocs?docname=/cis/4W052/%25%25/EN_VA_NCOMYCIN.pdf.
- [71] **Stacey A. Simons, Alejandro R. Molinelli, Kimia Sobhani**, Two Cases with Unusual Vancomycin Measurements, doi: 10.1373/clinchem.2008.112946 *Clinical Chemistry*, March 2009 vol. 55 no. 3 578-580.
- [72] **QMS® VANCOMYCIN Immunoassay**, 2008 Thermo Fisher Scientific Inc.
<https://static.thermoscientific.com/images/D03348~.pdf>.
- [73] **ARCHITECT i Vancomycin assay**, 2008 Abbott Laboratories,
http://www.ilxmedical.com/files/PDF/Vancomycin_ARC.pdf.
- [74] **Marta Maria Duarte Carvalho Vila, Robson Machado de Oliveira**, Analytical methods for vancomycin determination in biological fluids and in pharmaceuticals, *Universidade de Sorocaba, Sorocaba - SP, Brazil, Quim. Nova*, Vol. 30, No. 2, 395-399, 2007.
- [75] **Krishna Muppidi, Andrew S. Pumerantz, Guru Betageri and Jeffrey Wang**, Development and Validation of a Rapid High-Performance Liquid Chromatography Method with UV Detection for the Determination of Vancomycin in Mouse Plasma, Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, Western University of Health Sciences, USA, Muppidi et al., *J Chromat Separation Techniq* 2013, 4:1.
- [76] **George A. David, Daniel A. Lewis**, *The Clinical Pharmacokinetics Service and Anticoagulation Guidelines*, July 2010, page 98.
- [77] **Antibiotic Guidelines 2014-2015**, *Treatment Recommendations For Adult Inpatients*, page 147.
- [78] **Vancomycin Monitoring and Dosing Guideline Chemistry Client Resource**, Effective Date: April 18, 2011 pg 3. 4.

ANNEXE



Fiche du Suivi thérapeutique de la Vancomycine

Service de médecine nucléaire **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 à 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**

<input type="checkbox"/> Insuffisance rénale <input type="checkbox"/> Hépatopathie <input type="checkbox"/> instabilité hémodynamique (préciser) <input type="checkbox"/> Autre co-morbidité (préciser)	<input type="checkbox"/> Hemodialyse <input type="checkbox"/> insuffisance cardiaque <input type="checkbox"/> Chirurgie (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

RESUME

RESUME

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides à usage hospitalier, qui a été développée pour le traitement des infections à gram-positif, et largement utilisé surtout dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Généralement elle est administrée par voie intraveineuse, mais peut être utilisée par voie orale pour le traitement de l'entérocolite staphylococcique et la colite pseudomembraneuse causée par *Clostridium difficile*. Le schéma posologique est ajusté en fonction de l'âge, du poids, et l'état de la fonction rénale. Son utilisation a été associée à une toxicité rénale et auditive fréquente, pour cela un suivi thérapeutique pharmacologique est fortement recommandé. Le suivi thérapeutique pharmacologique de cet antibiotique vise à assurer l'efficacité du traitement, réduire le risque de résistance bactérienne, éviter les effets indésirables, et minimiser les coûts. Le dosage de la vancomycine se fait par plusieurs méthodes immunologiques et chromatographiques, mais la méthode FPIA reste la plus utilisée.

L'interprétation des résultats est fonction de la gravité de l'infection, des caractéristiques du patient et des modalités d'administration. Classiquement, on recommande un espacement de l'intervalle entre deux administrations si la Cmin est trop élevée, et une augmentation prudente de la dose si elle est trop faible.

Mots clés : Suivi thérapeutique, Vancomycine, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

ABSTRACT

Vancomycin is a glycopeptide antibiotic intended for hospital use, which was developed for the treatment of gram-positive infections, and widely used especially in the treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections. Usually it is administered intravenously, but can be used orally for the treatment of staphylococcal enterocolitis and pseudomembranous colitis caused by *Clostridium difficile*. The dosage regimen is adjusted according to the age, the weight, and the condition of renal function. Its use has been associated with a frequent renal and hearing toxicity, for that reason a therapeutic drug monitoring is highly recommended. The therapeutic drug monitoring of this antibiotic aims to ensure the efficacy of treatment, reduce the risk of bacterial resistance, avoid adverse effects and to minimize costs. The assay of vancomycin is done by several immunological and chromatographic methods, but the FPIA method is the most commonly used. The interpretation of results is based on the severity of the infection, the patient's characteristics and administration modalities. Classically, it is recommended a spacing of interval between two administrations if Cmin is too high, and a prudent dose increase if it is too low.

Key words: Therapeutic monitoring, Vancomycin, Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

ملخص

فانكوميسين هو مضاد حيوي من عائلة البيبتيدات السكرية مخصص للاستخدام الاستشفائي، تم تطويره لعلاج الالتهابات إيجابية الجرام، ويستخدم على نطاق واسع وخاصة في علاج العدوى الناتجة عن المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين. عادة ما يعطى عن طريق الوريد، ولكن يمكن استخدامه عن طريق الفم لعلاج التهاب الأمعاء بالمكورات العنقودية والتهاب القولون الغشائي الكاذب الناجم عن المطثية العسيرة. يتم تعديل نظام الجرعات وفقا للعمر، الوزن، وحالة وظيفة الكلى. ارتبط استخدامه مع تسمم أذني وكلوي بشكل متكرر، لهذا ينصح بشدة بالمتابعة العلاجية.

المتابعة العلاجية لهذا المضاد الحيوي تهدف إلى ضمان فعالية العلاج، الحد من خطر المقاومة البكتيرية، تجنب الآثار السلبية وتقليل التكاليف. يتم قياس تركيز الفانكوميسين بواسطة العديد من الطرق المناعية والكروماتوغرافية، ولكن المقاييس المناعية باستقطاب الفلورية « FPIA » هي الأكثر شيوعا. تفسير النتائج يعتمد على شدة الإصابة، وخصائص المريض ... من المستحسن الزيادة في الفترة الفاصلة بين جرعتين إذا كان التركيز الأدنى "Cmin" مرتفعا جدا، والإنقاص في الفترة إذا كان منخفضا جدا.

كلمات دلالية: المتابعة العلاجية، فانكوميسين، المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين.