

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



Université des Frères Mentouri Constantine 1 Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie Département : Biologie Appliquée



Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant Filière :
sciences biologiques

Spécialité : Microbiologie et Hygiène Hospitalière

Thème

**RISQUE TOXIQUE DE LA VANCOMYCINE AU SEIN DU
SERVICE DE REANIMATION DES BRULES DU CHU DE
CONSTANTINE**

Présenté par : CHADI MANAL
BOUKEZZOULA ZOULEYKHA

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr. BENLABED. K Prof. CHU de Constantine

Encadreur : Pr. BELMAHI. H Prof. CHU de Constantine

Examinatrice : Dr. Youcef Ali . M (MCB) Constantine 1

Responsable de stage : Pr. Djenan (Service des brulés)

Année Universitaire 2020–2021

Remerciement

Au nom d'ALLAH, le plus grand merci lui revient de nous avoir guidés vers le droit chemin, de nous avoir aidé tout au long de nos années d'études. Mercie ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la force et la capacité d'effectuer ce travail.

A notre encadreur, Pr belmahi docteur au service toxicologie, Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail et vous nous avez permis, grâce à vos compétences, de le mener à terme. Veuillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude et de nos sincères remerciements et reconnaissance, Nous espérons vous satisfaire.

A notre président de jury, BENLABED.k Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de mémoire, nous vous en remercions et vous témoignons notre profonde et respectueuse reconnaissance.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements À notre responsable de stage : Pr. DJENANE

Merci à notre responsable de spécialité : Dr BENHAMDI A.

Nous tenons À remercier notre chef de département : Dr KACEM CHAOUICHE de nous avoir acceptées d'être parmi ses étudiants en master.

Merci A Dr YUCEF ALI d'avoir accepté de juger notre travail

Merci à zeyneb chelighem et A l'ensemble du personnel du service toxicologie de CHU Constantine pour votre aide.

Dedicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents, qui m'ont éclairée le chemin de la vie par leurs grands soutiens, leurs encouragements, et leurs dévouements exemplaires, vous avez déployés pour mon instruction et mon bien être dans les meilleures conditions.

Mon très cher père qui m'a aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui, que dieu le garde et le protège ; Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

A ma cousine hala Merci pour les agréables moments moments d'enfance q 'on a passé ensemble.

A ma sœur souha et mon frère Fouad, les mots ne suffisent pas pour vous exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A toutes ma famille, mes amies avec qui j'ai passé de bonnes années d'études, que ce travail soit le témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble

Manel

DEDICACE

Je profite cette occasion pour dédie ce modeste travail : A mes tres chers parents ; mon père « Abdelouhab » et ma mère « Chahrezad » ; aucun dédicace ne pourrait exprimer l'amour , l'estime , et le respect que j'ai toujours eu pour vous . A mon père , qui est mon meilleur exemple et la source de ma confiance tout au long de ma vie . A ma mère , cette ange tombé de ciel , à elle qui m'accompagne dans chacun de mes pas ; ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et ma formation. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur , de santé et de réussite :

*A mes très chers frères « Abdelmoain » & « Mohamed amine » et A mes tres chers sœurs « Yousra » & « Hibetelraheman » les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement ; l'amour que je porte pour vous « mes feres et mes sœurs » je vous souhaite un avenir plein de joie , de bonheur de réussite et de sérénité . A toute la famille **BOUKEZOULA ET KERROUM** sans exception Enfin ma très cher amie « Remah » et a tous ceux qui ont contribues , de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire*

ZOULEYKHA

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Formule chimique développée de la vancomycine	5
Figure 02 : Schéma globale la synthèse du peptidoglycane.....	14
Figure03 : Principe de la méthode EMIT	32
Figure 04 : Appareil SIEMENS VIVA E.....	33
Figure05 : La courbe d'étalonnage	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Diffusion de la vancomycine dans l'organisme.....	9
Tableau2 : Activité bactéricide de la vancomycine	17
Tableau 3 : Effet de l'association des antibiotiques avec la vancomycine....	25
Tableau 4 : La surveillance de néphrotoxicité par la vancomycine.....	29
Tableau 5 :La courbe d'étalonnage.....	34
Tableau 6 :Les résultats de dosage sangin.....	35
Tableau 7 :Examen biologique(créatininémie).....	36
Tableau 8 :Examen bactériologique(antibiogramme).....	37

LISTE DES ABREVIATIONS

STP: Suivi thérapeutique pharmacologique

LCR: Le liquide céphalo-rachidien

NAM: N-acide acétylmurannique

NAG: N acétyl glucosamine

PLP: Protéines de liaison aux pénicillines

CMI: Concentration minimale inhibitrice

METIS: Méricillinosensible

METIR: Méricillinorésistant

VAN : Vancomycine

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction..... 1

HISTORIQUE: 2

Partie bibliographique

CHAPITRE I : Propriété physico-chimique de la vancomycine

I-Généralité:..... 5

CHAPITRE II : Propriétés Pharmacocinétiques

II-1- Absorption : 8

II-2-Distribution : 8

II-2-1-Liaison aux protéines plasmatiques :..... 8

II-2-2-Diffusion tissulaire : 8

II-2-3-Système nerveux central : 9

II-2-4-Autres tissus et liquides : 9

II-3-Métabolisme : 9

II-4-Elimination : 9

II-5-Facteurs influençant la pharmacocinétique :..... 10

II-5-1-L'age : 10

II-5-2-L'obésité :..... 10

II-5-3-Clairance de la créatinine 10

II-5-4- Insuffisance rénale :..... 10

II-6-Indication thérapeutique de la vancomycine :..... 10

II-6-1-Voie parentérale :..... 10

II-6-2-Voie orale : 10

II-7-Les Contre-indications de la vancomycine :	11
CHAPITRE III: Pharmacodynamie	
III-1-Pharmacodynamie :	13
III-2-Rappel :	13
III-2-1-Structure du peptidoglycane :	13
III-2-2-Synthèse du peptidoglycane :	13
III-3-2-Mécanisme d'action de la vancomycine :	14
III-3-2-a-Spectre d'activité antimicrobienne :.....	14
II-3-2-b-Activité bactéricide de la vancomycine	15
III-2-4-Résistances à la vancomycine :.....	16
III-2-4-a-Résistance naturelle :.....	16
III-2-4-b-Résistance acquise :.....	16
CHAPITRE IV: Toxicité	
IV-1-Néphrotoxicité :	19
IV-2-Ototoxicité :.....	19
IV-3-Les doses toxiques :.....	20
IV-4-Facteurs de risque de néphrotoxicité de la vancomycine :.....	20
IV-5-Effet Dose dépendante :.....	20
IV-5-1-Insuffisance rénale préexistante :.....	20
IV-5-2-Taux résiduel plasmatique :.....	20
IV-5-3-L'Obésité :	21
IV-6-Effet dose indépendante.....	21
IV-6-1-Réaction d'hypersensibilité :	21
IV-7-Intéractions médicamenteuses	21
IV-7-1-Interactions souhaitées	21

IV-7-2-Interaction indésirable :	22
IV-7-2-a-Interaction avec des médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques ..	22
IV-7-2-b-Association aux anesthésiques :	22
IV-7-2-c-Relaxants musculaires	23
CHAPITRE V: Suivi Thérapeutique	
V-1-définition et but de suivi thérapeutique pharmacologique :	25
V-2- intérêt de suivi thérapeutique :	25
V-3-Les paramètres de recommandations de STP :	25
V-4-La surveillance :.....	26
V-4-1-Surveillance de la néphrotoxicité :.....	26
V-4-2-Surveillance de l'ototoxicité :	27
Partie Pratique	
I.MATERIEL ET METHODES :	29
I.1.Objectif :.....	29
I.2.Population de l'étude :	29
I.3.Recueil des informations :.....	29
I.4.Modalité de prélèvement sanguin :.....	29
I.4.1.Nature du prélèvement et du contenant :	29
I.4.2.Moment du prélèvement :	29
I.4.3.Conservation des prélèvements :	30
I.5.Méthode analytique :.....	30
I.5.1.Principe de dosage :	30
I.5.2.Appareillage :.....	30
II.Résultats et discussion :	32
II.1. Caractéristiques de la population d'étude.....	32

II.2.Courbe d'étalonnage	32
II.3. Résultats et discussion de dosage :.....	33
Conclusion	38
Référence	
Annexe	
Résumé	

INTRODUCTION

Introduction

L'usage de la vancomycine est réservé aux hôpitaux pour la prise en charge d'infections dues aux staphylocoques multi résistants grave pour lesquels il représente le dernier rempart thérapeutique.

Cependant, l'efficacité remarquable de la vancomycine sur ces germes s'est accompagnée d'une utilisation massive et répétée en santé humaine et animale, ce phénomène a généré une pression sur les bactéries, qui ont développé des systèmes de défense contre la vancomycine. De plus, l'apparition et l'accroissement des souches intermédiaires ou résistantes à la vancomycine sont aussi souvent liés à une utilisation non optimale de l'antibiotique [1].

Etant donné que la vancomycine est un antibiotique à faible index thérapeutique, l'un des axes pour optimiser la prise en charge des patients est la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) dont l'objectif est de surveiller les taux sériques de vancomycine afin d'éviter les sous ou surdosages qui peuvent s'avérer délétères en termes d'efficacité ou de toxicité[2].

L'objectif de ce travail est de faire une synthèse bibliographique et pratique de toutes les données concernant la vancomycine afin d'assurer au mieux une utilisation optimale. Dans un premier temps ; nous montrerons les propriétés physicochimiques de la vancomycine, son mécanisme d'action, son profil pharmacocinétique ainsi que sa toxicité.

A travers l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) dans l'amélioration de l'efficacité thérapeutique par cette molécule qui présente une place très importante dans le cadre des infections due aux germes multirésistants et suite aux déclarations de l'organisation mondiale de la santé (OMS) on a procédé au dosage de cette dernière[1].

HISTORIQUE:

La vancomycine a été isolée en 1953 par le Dr Edmund Carl Kornfeld, un chimiste du laboratoire américain Eli Lilly and Company, à partir d'un fragment de terre en provenance de la jungle de Borneo. Cette découverte est survenue dans une période où la résistance à la pénicilline du staphylocoque doré représentait un défi de grande taille en pathologie infectieuse. *Streptomyces orientalis* (actuellement nommé *Amycolatopsis orientalis*), produisait un composé (noté composé 05865) avec une forte activité bactéricide contre le staphylocoque[1].

Ce composé a été nommé vancomycine (dérivé du verbe vanquish, vaincre en français). Dans un contexte de besoin urgent d'anti-infectieux face au staphylocoque, cet antibiotique a obtenu, uniquement 5 ans après sa découverte, en 1958, une autorisation de mise sur le marché par la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis. cependant, des difficultés lors de sa purification ont abouti à une couleur marronne du composé et de ce fait, la vancomycine a été nommée dans un premier temps Mississippi mud (en français : boue du Mississippi)

Son utilisation ne s'est pas généralisée pendant plusieurs années du fait de la mise sur le marché quasi concomitante d'un concurrent la toxicité de la vancomycine était principalement liée aux préparations initiales insuffisamment purifiées[1].

La faible résistance des Cocci à gram positifs à cet antibiotique a accru considérablement son utilisation au cours des années 1980 et ce n'est qu'en 1985 que les premiers cas d'entérocoques résistants à la vancomycine ont été signalés aux Etats-Unis. En 1997, au Japon, des cas de staphylocoques dorés résistants à la vancomycine ont aussi été déclarés, ainsi que plus tard aux Etats-Unis, et en Europe[1].

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I
PROPRIETES
PHYSICOCHEMIQUES
DE LA VANCOMYCINE

I-Propriétés physicochimiques :

Les formules brutes de la vancomycine sont les suivantes :

Vancomycine-base : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, Poids moléculaire (PM) = 1449 g. mole

Chlorhydrate de vancomycine : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, HCL, (PM) = 1486g. mole La Figure (1) illustre la taille et la complexité de la vancomycine.

Les chimistes décrivent un glycopeptide tricyclique auquel sont rattachés deux tyrosines chlorées, trois phényl glycines substituées, du glucose, un sucre aminé (la vancosamine), de la N- méthyl-leucine et de l'acide amine aspartique.

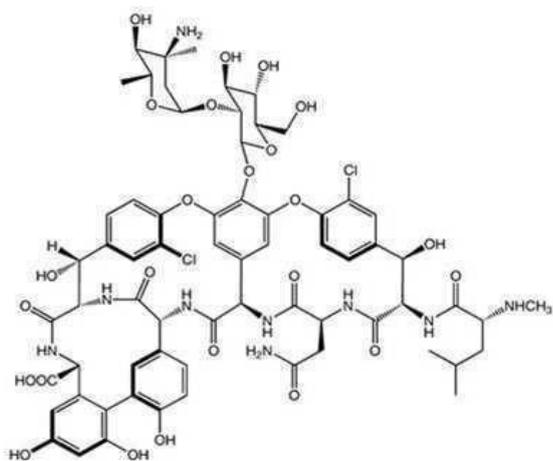


Figure1: Formule chimique développée de la vancomycine [1].

La présence de ces nombreuses fonctions et groupes ionisables contribue à expliquer deux propriétés chimiques remarquables de cette substance, à savoir, la possibilité de liaison avec les ions métalliques et, au niveau de la paroi bactérienne, la formation de complexes avec les peptides terminés par certaines séquences d'acides-amino[3].

La structure chimique exacte de la vancomycine fut déterminée en 1978 par une analyse basée sur la diffraction aux rayons-X ; Le chlorhydrate de vancomycine est une poudre blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau. En revanche, elle est peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans le chloroforme (Pharmacopée Européenne, 3 -ème édition). Sa solubilité dans l'eau dépend du Ph[3].

Ainsi, la vancomycine est très soluble au pH de reconstitution (pH=4), alors que sa solubilité diminue lorsque le pH tend vers la neutralité. Enfin, la vancomycine est soluble en pH alcalin mais ce dernier lui confère une instabilité en solution[4], la concentration minimale à laquelle la précipitation se produit à pH7 est d'environ 12 mg/ml, soit une concentration 1000 fois supérieure aux concentrations susceptibles d'être observées dans les tissus de patients traités par vancomycine[4].

CHAPITRE II

PROPRIETES

PHARMACOCINETIQUE

II-1- Absorption :

La vancomycine est un antibiotique bactéricide qui n'est pas absorbée par voie orale elle est administrée par voie intraveineuse, en dépit d'une biodisponibilité satisfaisante[5].la voie transmusculaire n'est pas utilisé en raison d'une possible nécrose tissulaire au site d'injection ; La vancomycine est irritante pour les tissus et elle provoque une fièvre d'origine médicamenteuse, de la douleur ; de plus cette voie est douloureuse pour le patient.[6] La vancomycine est également administrée par voie intra péritonéale Ainsi,54 %à 65 %d'une dose de vancomycine administrée en 6 heures est absorbée.[1]

II-2-Distribution :

La vancomycine répond à un modèle pharmacocinétique à trois compartiments :

Une phase de distribution rapide ($t_{1/2} = 7$ à 15 minutes).une phase de distribution lente avec une demi-vie de 30 minutes à 1 heure.une phase de distribution lente avec une demi-vie de 6 à 8 heures la distribution de la vancomycine s'effectue principalement dans le liquide extracellulaire et dans les tissus le volume de distribution est de 0.3à0.43L/Kg [5,7 ,8].

II-2-1-Liaison aux protéines plasmatiques :

Le taux de la liaison de la vancomycine aux protéines diffère ; Seule la fraction libre est capable de diffuser au sein des tissus ; une fois parvenu dans le liquide interstitiel ; l'antibiotique peut à nouveau se fixe en partie aux protéines ; la liaison de la vancomycine aux protéines plasmatiques, pour des concentrations thérapeutiques allant de 10à100mg/L,est de l'ordre de 50à 55% mesurée par ultrafiltration ; la vancomycine se lie majoritairement à l'albumine mais aussi aux immunoglobulines de type A (IgA) [5]

II-2-2-Diffusion tissulaire :

La diffusion de la vancomycine dans les tissus est moyenne et variable selon l'état d'inflammation et la pathologie du patientLa diffusion tissulaire de la vancomycine est bonne dans les séreuses comme la plèvre,le péritoine et le péricarde ;elle est modeste dans l'os et le poumon mais nulle dans le LCR (liquide céphalo-rachidien)(sauf en cas d'inflammation des méninges) [6] .

II-2-3-Système nerveux central :

La vancomycine ne diffuse pas à travers les méninges normales et dans le liquide céphalo-rachidien, mais elle pénètre dans le liquide céphalo-rachidien lorsque les méninges sont enflammées[1].

II-2-4-Autres tissus et liquides :

Les concentrations de vancomycine dans la bile humaine, le liquide pleural, le liquide d'ascite, le liquide péricardique et le liquide synovial atteignent environ un tiers de la concentration sérique équivalente après l'administration de doses intraveineuse simples.

Une concentration de 7,6 mg/ml a été obtenue dans le kyste au cerveau d'un nourrisson suite à une perfusion intraveineuse de 40 mg/kg par jour pendant 4 jours[1]. La diffusion de la vancomycine est résumée dans ce tableau suivant :

Tableau 01: Diffusion de la vancomycine dans l'organisme[9]

	LCR	Urine	Bile	Os	Prostate	Poumons
Vancomycine	+	++	+	+	—	++

+diffusion moyenne ;++diffusion bonne ;-diffusion nulle

II-3-Métabolisme :

La particularité physicochimique de la molécule ne lui permet pas de se retrouver dans les principaux sites de métabolisation, la vancomycine est non métabolisée et éliminée sous sa forme initiale[5].

II-4-Elimination :

La vancomycine est éliminée des reins, tout d'abord par filtration glomérulaire ; environ 80 à 90 % de la dose est excrétée dans l'urine dans les 24 heures ; Une faible quantité est excrétée par la bile : 50 % des concentrations sérique [7]

La détérioration de la fonction rénale retarde l'excrétion et entraîne des concentrations élevées de médicament dans l'organisme, associées à une augmentation de la toxicité[5]

Le temps de la demi-vie d'élimination est très variable d'un sujet à l'autre 10 heures chez le prématuré et d'environ 7 heures chez le nouveau-né à terme. Pendant l'adolescence, la demi-vie se rapproche de la valeur adulte (4–8 heures).

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[6].

II-5-Facteurs influençant la pharmacocinétique :

II-5-1-L'âge :

Les enfants éliminent la vancomycine deux fois plus vite que les adultes ;les nouveau-nés présentent une demi-vie d'élimination légèrement plus longue que celle des enfants, probablement par immaturité de leur fonction rénale ; les sujets âgés présentent une demi-vie augmentée et plus dispersée ; d'où intérêt de suivi thérapeutique [6].

II-5-2-L'obésité :

Chez l'obèse, la demi-vie d'élimination est plus rapide (1 à 2 H) [7].

II-5-3-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 réalisée 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 ,la clairance rénale est d'environ 60ml/minute [1,6]

II-5-4- Insuffisance rénale :

Au stade d'insuffisance rénale terminale, la demi –vie d'élimination peut atteindre des valeurs de 8-9jours, donc il y a un risque d'accumulation par retard d'élimination nécessitant un suivi thérapeutique.

D'une manière générale on surveille la fonction auditive lorsque l'administration de la vancomycine doit tenir en compte de la clairance de la créatinine[7].

II-6-Indication thérapeutique de la vancomycine :

II-6-1-Voie parentérale :

Dans les cas sévères et à germes résistants aux autres antibiotiques ;fièvre du neutropéniques ;péritonites au cours des dialyses péritonéales ;endocardites bactériennes[6].

II-6-2-Voie orale :

La vancomycine encapsulée peut être administré par voie orale dans le traitement de l'entérococolite staphylococcique et de la colite pseudomembraneuse lié à la prise d'antibiotique causé par clostridium difficile[6].

II-7-Les Contre-indications de la vancomycine :

Les contre-indications concernent les états d'hypersensibilité à la vancomycine ; 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 de plus ; la vancomycine est contre indiquée chez la population pédiatrique [1,5].

CHAPITRE III
PHARMACODYNAMIE

III-1-Pharmacodynamie :

Les groupements fonctionnels et ionisables de la vancomycine se lient facilement à des ions métalliques et forment des complexes avec certains peptides des membranes bactériennes[7].

Trois types de mécanisme d'action ont été identifiés pour la vancomycine :une inhibition de la synthèse de peptidoglycane par inhibition des réactions de transpeptidation et de transglycosilation,un effet direct sur la membrane cytoplasmique : augmentation de la perméabilité une inhibition de la synthèse de l'ARN ;vue l'importance de cette molécule dans le cadre de traitement des maladies infectieuses on doit présenter un petit rappel sur la famille des peptidoglycane[1].

III-2-Rappel :

III-2-1-Structure du peptidoglycane :

Le peptidoglycane, principal constituant de la paroi des bactéries à Gram positif, est une macromolécule constituée de chaînes linéaires polysaccharidiques reliées entre elles par de courtes chaînes peptidiques[1].

A la suite de la polymérisation des sous-unités de peptidoglycane, il en résulte une structure réticulée [1]. Chaque sous-unité de peptidoglycane est composée d'un dioside incluant un N-acide acétylmuranique (NAM), un N-acétyl glucosamine (NAG) et une chaîne à 5 acides aminés reliée par une liaison amide au NAM [1,7].

III-2-2-Synthèse du peptidoglycane :

Les précurseurs NAM, NAG et le pentapeptide sont synthétisés au sein du cytoplasme, puis assemblés sur un transporteur lipidique spécifique dans la membrane cytoplasmique.Ce dernier va transférer la sous -unité sur la face externe de la membrane interne cytoplasmique où se localisent les enzymes capables d'insérer le disaccharide pentapeptide dans le peptidoglycane préexistant. Ces enzymes peuvent être groupées en deux systèmes :un système de biosynthèse ;un système régulateur ,le système de biosynthèse permet l'intégration de la sous-unité dans le peptidoglycane par deux types de liaisons : des liaisons inter osidiques et inter peptidiques [10].

Ces liaisons sont assurées par des enzymes appelées : protéines de liaison aux pénicillines (PLP) de haut poids moléculaire, qui sont les Trans glycosylases et les transpeptidases.

Ainsi ;les trans glycosylases sont responsables de la polymérisation linéaire polysaccharidique

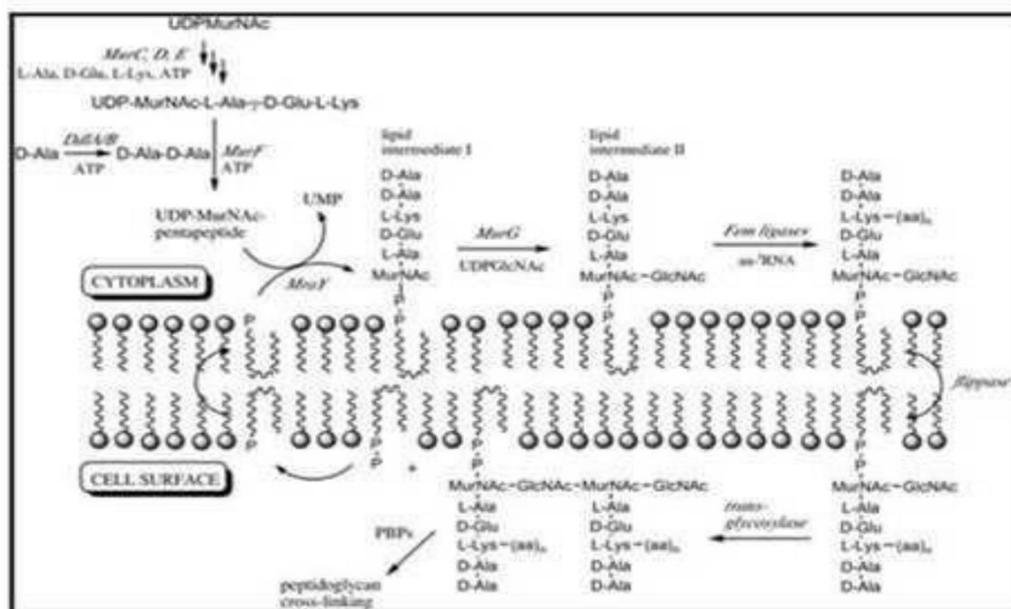


Figure 02 : Schéma global de la synthèse du peptidoglycane [11]

III-3-2-Mécanisme d'action de la vancomycine :

III-3-2-a-Spectre d'activité antimicrobienne :

Le spectre de la vancomycine est considéré comme étroit puisqu'elle agit principalement sur les bactéries à Gram positif. Le peptidoglycane localisé sur la face externe de la membrane interne cytoplasmique, est accessible à la vancomycine que chez les bactéries à Gram positif, pour qui la membrane externe ne constitue pas un frein à la diffusion de la vancomycine.

Ainsi, cette dernière est active sur les streptocoques des groupes A, B, C et G, sur les entérocoques ainsi que sur la grande majorité des souches de *Streptococcus viridans* et *Streptococcus bovis*. La vancomycine est également active sur des anaérobies à Gram positif tels que *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* et certains bacilles à Gram positif tels que *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes* et *Borrelia burgdorferi*.

En revanche, la vancomycine est inactive sur la plupart des bactéries Gram négatif par défaut de pénétration à travers la membrane externe. En effet, cette molécule hydrophile est bien trop volumineuse pour traverser les porines de la membrane externe de ces bactéries à Gram négatif.

,Enfin, la vancomycine n'a pas d'activité vis-à-vis des mycobactéries, champignons[1,12].

II-3-2-b-Activité bactéricide de la vancomycine :

La vancomycine est bactéricide sur les bactéries en phase exponentielle de croissance. Contrairement au β -lactamines, la bactéricidie due à la vancomycine est lente. Les concentrations tissulaires efficaces ne sont obtenues qu'entre 24 et 48 heures après initiation du traitement. Cette activité bactéricide est temps-dépendante. Ceci se traduit par le fait que l'effet maximum bactéricide de la vancomycine est observé jusqu'à une concentration-seuil. Au-delà de cette dernière, aucune augmentation significative de l'effet n'est observée ; c'est-à-dire la concentration minimale inhibitrice (CMI). La plupart des bactéries à Gram positif sont sensibles à la vancomycine avec des CMI généralement inférieur ou égale à 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$. (Tableau 2)

Tableau 02 : Activité bactéricide de la vancomycine [1]

Bactérie à gram positif	CMI($\mu\text{g}/\text{ml}$)
<i>Staphylocoque à coagulase négative méti s</i>	1-2
<i>Staphylocoque à coagulase négative méti r</i>	2-4
<i>Straptocoques</i>	0,5-2
<i>Entérocoques</i>	1-2
<i>Pneumocoques</i>	0,25
<i>Clostridium</i>	1-2
<i>Listéria</i>	1

L'effet bactéricide dépend plus du temps d'exposition que de la concentration. Dans ce contexte, un moyen pratique d'avoir des concentrations résiduelles suffisamment élevées pour réduire la fréquence des résistances serait l'administration de vancomycine en perfusion continue, ceci permettant d'augmenter le temps de contact de cet antibiotique avec les germes sur le site infecté[1,12].

III-2-4-Résistances à la vancomycine :

III-2-4-a-Résistance naturelle :

Aucun staphylocoque ne présente de résistance naturelle à la vancomycine. En revanche, certains entérocoques incluant *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* et *Enterococcus flavescens* présentent une résistance naturelle à la vancomycine. Ces trois bactéries, présentent les trois phénotypes appelés Van C1, Van C2 et Van C3 qui montre : un bas niveau de résistance à la vancomycine. La localisation de ces gènes de résistance est chromosomique[1].

III-2-4-b-Résistance acquise :

On parle de résistance acquise lorsqu'une ou plusieurs souches d'une espèce bactérienne naturellement sensible à un antibiotique y deviennent résistantes ; cette résistance due à la CMI lorsqu'elle est mal entretenue Exemple : *Staphylococcus aureus*.

Les CMI de la vancomycine pour le *Staphylococcus aureus* se dispersent de 0,25 à 2 mg/L [5] Certaines souches peuvent parfois avoir des CMI supérieure 2mg/L (sans dépasser 8 mg/L), elles sont alors catégorisées comme « résistantes »[13].

Les mécanismes de résistance de ces souches résistantes sont multifactoriels :

_une paroi épaissie (environ 2 fois).

_une activité autolytique accrue.

_un relargage de débris de peptidoglycane[13].

Ces différents éléments se traduisent par une réorganisation complexe du métabolisme du peptidoglycane dont la conséquence directe est l'inhibition de l'accès de la vancomycine à sa cible.[14]

la résistance de ces souches est liée à l'acquisition de plasmide portant le gène Van originaire des entérocoques résistants à la vancomycine[15].

Pour les entérocoques : quatre types de résistance acquise (Van A, Van B, Van D et Van E).

les trois principaux sont à l'origine d'une modification de la cible due à l'acquisition par la bactérie d'un des trois types d'opérons de gènes décrits Van A, Van B et Van D[16].

ces mutations causent une modification de la séquence terminale du peptidoglycane (D-Ala-D-Lac) qui résulte en une inhibition de la fixation de la vancomycine à ce dernier.

le phénotype Van A (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus avium*) correspond à un haut niveau de résistance à la vancomycine (CMI=64-1000mg /L) ; Cette résistance est transférable, et portée le plus souvent par un plasmide de 34 à 40 Kb.[1]

le phénotype Van B (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* et *Streptococcus bovis*) est caractérisé par un niveau de résistance variable à la vancomycine (CMI=4-100mg /L) ; Son support génétique est chromosomique[1].

le phénotype Van D (*Enterococcus faecium*) a une résistance constitutive à la vancomycine (CMI = 64 mg/L). Contrairement au phénotype Van D, les phénotypes Van A et Van B sont transférables. La conséquence de ce transfert est un risque élevé de contamination, d'où un risque majeur pour l'écologie[1].

CHAPITRE IV
TOXICITE

IV-1-Néphrotoxicité :

La vancomycine est connue pour ces effets secondaires néphrotoxiques initialement attribués à de grandes quantités de développant au cours de l'étape de fermentation. Après l'amélioration des méthodes de fermentation et de purification, la néphrotoxicité est devenue moins fréquente cet antibiotique peut être à l'origine d'une néphrite interstitielle aigue immunoallergique, ainsi que d'une néphrotoxicité directe par nécrose tubulaire aigue [17,18].

La néphrotoxicité est définie généralement comme une augmentation de 50 % de la concentration plasmatique de créatinine ou une baisse du débit de filtration glomérulaire estimée de 50 % par rapport à la valeur basale ; Les études réalisées sur les préparations initiales dans les années 1950 ont conclu à une fréquence élevée de néphrotoxicité de la vancomycine, alors que celles réalisées sur les nouvelles préparations à partir des années 1970 ont indiqué une fréquence de 5 % à 10 % d'insuffisance rénale aigue sur les patients traités uniquement par vancomycine .Cependant, cette fréquence peut atteindre 35 % en cas de traitement associé à la vancomycine et autres aminosides [19].

IV-2-Ototoxicité :

L'ototoxicité, peut être transitoire ou permanente chez des patients avec antécédents de surdité, qui ont reçu des doses intraveineuses excessives, ou qui reçoivent un traitement concomitant avec une autre substance active ototoxique comme un aminoglycoside[20].

la vancomycine doit être également évitée chez les patients avec antécédents de perte de l'audition ; la surdité peut être précédée par des acouphènes. L'expérience avec d'autres antibiotiques suggère que la surdité puisse être évolutive malgré l'arrêt du traitement. Pour réduire le risque d'ototoxicité, les taux sanguins doivent être contrôlés régulièrement et la surveillance régulière de la fonction auditive soit effectuée.

les personnes âgées sont particulièrement exposées aux lésions auditives ; Il est attendu que les fonctions auditive et vestibulaire soient surveillées pendant et après le traitement, et que l'usage concomitant ou séquentiel avec d'autres substances ototoxiques soit évité.

l'ototoxicité représente moins de 5 %de la toxicité de la vancomycine et est plus souvent chez patients atteints l'insuffisance rénale avec des taux sériques de van supérieur à 80 mg/L[1].

IV-3-Les doses toxiques :

Des doses supérieures à 4g/24 h sont associées à un risque accru de développer une maladie rénale aiguë, une durée de traitement supérieure à 10 ou 14 jours a également été associée à une augmentation particulière, de la néphrotoxicité surtout chez les patients avec des taux résiduels visés supérieurs à 15 mg/L [19].

IV-4-Facteurs de risque de néphrotoxicité de la vancomycine :

Bien que la néphrotoxicité induite par la vancomycine soit rare et généralement réversible, il y'a plusieurs conditions proposées comme facteurs prédisposants Patients plus âgés, ceux qui reçoivent une plus longue durée de thérapie et / ou de thérapie avec des agents néphrotoxiques, ceux avec les niveaux minimaux de vancomycine et ceux qui sont malades ou ont déjà, une fonction rénale compromise sont particulièrement à risque de néphrotoxicité induite par la vancomycine[21].

les facteurs de risque de néphrotoxicité associée à la vancomycine sont l'insuffisance rénale préexistante, la durée du traitement, le taux Résiduel élevé[19].

l'association à d'autres néphrotoxiques, l'obésité et l'hospitalisation en réanimation traduisant probablement la gravité du patient et d'autres agressions rénales concomitantes comme les drogues vasopressives[22].

IV-5-Effet Dose dépendante :

IV-5-1-Insuffisance rénale préexistante :

L'élimination de la vancomycine se fait sous forme inchangée en quasi-exclusivité par voie rénale et la décroissance de la fonction rénale augmente donc de façon linéaire la demi-vie plasmatique de la molécule l'insuffisance rénale préexistante est donc un facteur de risque de survenue de surdosage en vancomycine et par conséquent d'insuffisance rénale aiguë car la molécule s'accumulerait plus facilement[19].

IV-5-2-Taux résiduel plasmatique :

Le taux résiduel plasmatique de vancomycine semble être un bon reflet de l'exposition du patient à cette drogue et bien corrélées ; avec le potentiel de néphrotoxicité ; un taux résiduel

de vancomycine supérieur à 15 mg/L y compris chez des patients recevant des médicaments néphrotoxiques, à une fréquence accrue d'insuffisance rénale aiguë[23].

IV-5-3-L'Obésité :

L'obésité est un facteur de risque survenue de néphrotoxicité associés à la vancomycine. un calcul de la dose en fonction du poids mesuré et non du poids idéal peut entraîner un surdosage plasmatique et une insuffisance rénale aiguë. Le volume de distribution de la molécule n'est pas significativement augmenté avec la masse grasse et il est donc important de tenir compte de cela lors de la prescription de la vancomycine [19].

IV-6-Effet dose indépendante

IV-6-1-Réaction d'hypersensibilité :

Les réactions d'hypersensibilité font partie des effets secondaires les plus fréquents liés aux médicaments en cas de réactions d'hypersensibilité aiguës sévères (anaphylaxie), le traitement par vancomycine doit être arrêté immédiatement et les mesures d'urgence appropriées habituelles doivent être instaurées (antihistaminiques, corticostéroïdes et, si nécessaire, ventilation artificielle) tous les patients traités par la vancomycine doivent périodiquement faire l'objet d'un suivi hématologique, d'analyses d'urines et de tests de la fonction hépatique et rénale[20,24].

IV-7-Intéactions médicamenteuses

IV-7-1-Interactions souhaitées :

La vancomycine peut être utilisée en monothérapie, mais dans certaines indications, des associations sont conseillées. La vancomycine s'est révélée active seule ou en association avec les aminosides dans les endocardites à *Streptococcus viridans* ou *Streptococcus bovis* dans les endocardites à entérocoques (par exemple *Streptococcus faecalis*), la vancomycine doit être associée à un aminoside[1,25].

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

association synergique dans le cas des *Enterococcus*[25,26].

Tableau 03 : Effet de l'association de divers antibiotiques avec la vancomycine [25].

	Staphylococcus Aureus	Staphylococcus Epidermidis	Enterococcus
Vancomycine+ Aminosides	Pas d'intérêt	Pas d'intérêt	Synergie
Vancomycine+ Rifampicine	Indifférence où Antagonisme	Synergie	Indifférence
Vancomycine+ Bétalactamine	Synergie	Synergie	Pas d'intérêt
Vancomycine+ Péfloxacine	Addition	Addition	Pas d'intérêt
Vancomycine+ Fosfomycine	Synergie	Synergie	Pas d'intérêt

IV-7-2-Interaction indésirable :

IV-7-2-a-Interaction avec des médicaments néphrotoxiques ou ototoxiques

L'administration séquentielle de vancomycine et d'autres médicaments potentiellement ototoxiques ou néphrotoxiques peut accroître l'ototoxicité ou la néphrotoxicité. ; Les médicaments néphrotoxiques peuvent être des produits de contraste iodés, des aminosides, des organoplatines, du méthotrexate à doses élevées, et certains médicaments antirétroviraux comme la pentamidine, le foscarnet, l'aciclovir, le ganciclovir, le famciclovir, le valaciclovir, le valganciclovir la ciclosporine, ou le tacrolimus, les médicaments ototoxiques peuvent être des aminosides, des organoplasties, certains diurétiques[27].

IV-7-2-b-Association aux anesthésiques :

Une dépression myocardique induite par l'anesthésie peut être aggravée par la vancomycine. cas de réactions. il y a des cas anaphylactiques avec hypotension sévère après induction anesthésique [28].

IV-7-2-c-Relaxants musculaires

Si le chlorhydrate de vancomycine est administré pendant ou immédiatement après l'intervention chirurgicale, les effets des relaxants musculaires conjointement administrés (notamment la succinylcholine), comme un blocage neuromusculaire, peuvent être renforcés ou prolongés[28].

CHAPITRE V
INTÉRÊT DE SUIVI
THÉRAPEUTIQUE DE LA
VANCOMYCINE

V-Suivi thérapeutique de la vancomycine :

V-1-définition et but de suivi thérapeutique pharmacologique :

C'est la mesure de la concentration sanguine du médicament administré à un patient, dans le but d'adapter individuellement sa posologie et de maintenir une concentration constante dans la circulation sanguine. Cette approche repose sur le principe que, pour certains médicaments, les effets thérapeutiques (ou indésirables) sont reliés à la concentration sanguine du médicament. L'objectif du suivi thérapeutique pharmacologique est d'aboutir à une individualisation de la posologie administrée au regard de la mesure d'une ou plusieurs concentrations et d'objectifs pharmacocinétiques/pharmacodynamiques définis. Il permet d'optimiser la réponse et de prévenir la survenue d'une résistance ou d'une toxicité. (en augmentant l'efficacité (éviter les sous-dosages ou les surdosages inutiles dans les situations à risques)[1].

V-2- intérêt de suivi thérapeutique :

Le suivi de la vancomycine, vise à assurer l'efficacité du traitement et éviter l'apparition de résistance en ciblant des concentrations résiduelles supérieures à la concentration minimale inhibitrice (CMI)[1].

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la vancomycine est recommandé afin de garantir l'efficacité du traitement et de prévenir la néphrotoxicité.

En cas d'administration discontinue, les concentrations résiduelles cibles sont de 10 à 20 mg (10-15 mg/l pour les infections non compliquées et 15-20 mg/l pour les infections sévères avec une surveillance étroite de la néphrotoxicité), en cas d'administration continue, les concentrations cibles à l'équilibre sont de 20 à 40 mg (20-30 mg/l pour les infections non compliquées et 30-40 mg/l pour les infections sévères avec une surveillance étroite de la néphrotoxicité [7].

V-3-Les paramètres de recommandations de STP :

La détermination des concentrations résiduelles sérique de la vancomycine est la méthode la plus précoce et la plus pratique du contrôle de l'efficacité du traitement ; est à effectuer juste avant la 4ème dose (état d'équilibre) en cas de perfusion discontinue ; cette concentration minimale de la vancomycine doit toujours être maintenue au-dessus de 10µg/ml pour éviter

le développement de résistance, lors des infections compliquées (endocardite, ostéomyélite, méningite et pneumonie nosocomiale) causées par *Staphylococcus aureus* les concentrations de l'ordre de 15-20 µg/ml sont recommandées pour améliorer la pénétration, augmenter la probabilité d'obtenir des concentrations sériques cibles optimales et améliorer les résultats cliniques [7].

V-4-La surveillance :

V-4-1-Surveillance de la néphrotoxicité :

La surveillance de la néphrotoxicité induite par la vancomycine (tableau 4) est basée sur des critères qui permettent aux mieux de voir les différents doses néphrotoxiques [7].

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

V-4-2-Surveillance de l'ototoxicité :

La surveillance de l'ototoxicité n'est pas recommandée pour les patients recevant une monothérapie à la vancomycine ;elle est envisagée chez les patients recevant d'autres agents ototoxiques tels que les aminosides

PARTIE PRATIQUE

I.MATERIEL ET METHODES :

I.1.Objectif :

L'objectif de ce travail était d'étudier la cinétique de la vancomycine a fin de :

Permettre une adaptation posologique adéquate conduisant à une efficacité pharmacologique optimale.prévenir les manifestations indésirables apparaissant au cours de traitement.

l'étude s'est intéressée également aux résultats d'examens bactériologiques (type de bactérie ; antibiogramme...)

I.2.Population de l'étude :

Patients hospitalisés au service de réanimation des brulés du CHU de Constantine, recevant de la vancomycine par voie parentérale.

I.3.Recueil des informations :

Une fiche de renseignements fournie par le service de toxicologie du CHU Constantine, comportant des questions fermées et semi ouvertes traitant : l'identification de patient, des examens biologiques, les traitements associés, les conditions de prélèvements,la date de début de traitement,la posologie, les signes cliniques d'inefficacité ou de surdosage ont été remplis par nous-mêmes

I.4.Modalité de prélèvement sanguin :

I.4.1.Nature du prélèvement et du contenant :

Les échantillons sanguins pour le dosage de vancomycine sont recueillis sur des tubes héparinés ; munés d'étiquettes indiquant le nom et le prénom du patient ainsi que la date de prélèvement.

I.4.2.Moment du prélèvement :

Les prélèvements sont effectués 2 heures après la perfusion de la vancomycine au niveau de l'unité de prélèvement du service des brulés du CHU Constantine.

I.4.3. Conservation des prélèvements :

Les prélèvements sanguins sont centrifugés 4 à 5 min à 3000 tr/min; puis les sérums sont récupérés pour être analysés.

I.5. Méthode analytique :

I.5.1. Principe de dosage :

Le dosage de la vancomycine est réalisé par une technique immuno-enzymatique en phase homogène.

Le dosage est basé sur la compétition entre la substance présente dans l'échantillon biologique et la substance marquée à l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6p-DH) pour les sites de liaison des anticorps. L'activité enzymatique diminue lors de la liaison à un anticorps.

Par conséquent la concentration de la substance de l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique. L'enzyme active convertit le nicotinamide adénine dinucléotide oxyde (NAD) en NADH réduit, ce qui entraîne une modification de l'absorbance mesurable par spectrophotométrie.

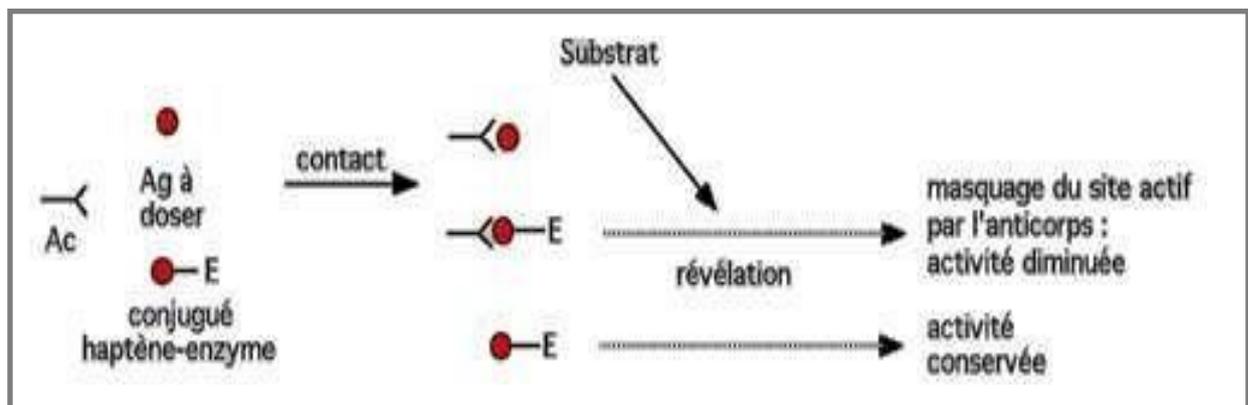


Figure 3 . Principe de la technique immuno-enzymatique[1].

I.5.2. Appareillage :

Les dosages sont réalisés sur un automate d'immuno analyse de marque *SIEMENS Viva E* (Ref : PN6002-380-410-41).

Les concentrations de vancomycine ont été quantifiées avec la technologie de dosage immunologique. EMIT® vancomycin assay.



Figure 4 . Appareil SIEMENS VIVA E

Réactifs de dosage

La trousse Emit (viva E) vancomycine2000 utilisée est fournie par les laboratoires SIEMENS elle comporte :

Coffret réactif Emit vancomycine : Réactif (1) antigène marqué par l'Enzyme G6p-DH(3ml).

Réactif (2) Anticorps /substrat(3ml).

Calibrateurs du vancomycine Emit : six flacons de 1 ml à 0;5;10;20;30;50 μ g /ml.

Contrôles : Contient 3 niveaux de contrôle.

Une courbe d'étalonnage a été réalisée, validée par des contrôles afin de déterminer la cinétique de la vancomycine administrée.

Le service de microbiologie a été également sollicité pour les résultats d'analyses microbiologique : (Type de bactérie, antibiogramme...),et également le laboratoire de biochimie pour des résultats de créatinine sanguine.

II.Résultats et discussion :

II.1. Caractéristiques de la population d'étude :

Le recrutement se fait au fur et à mesure de l'hospitalisation, vu que pendant cette période de covid très peu de malade hospitalisé pour des pathologies autre que le covid été admis en soin intensif au niveau du CHU.Patient hospitalisé au service de réanimation des brulés âgé de 30ans de sexe masculin et pèse 80kg.la vancomycine lui a été administrée en perfusion continue,à la dose quotidienne de **2 gr**.

II.2.Courbe d'étalonnage :

Les résultats des concentrations en fonction des absorbances sont décrits dans le tableau 7. La courbe d'étalonnage obtenue est présentée dans la figure 5.

Tableau 5 : tableau de la courbe d'étalonnage

Concentration [$\mu\text{g} / \text{ml}$]	Moyenne [dAbs /m]
0	0,3461
5	0,3722
10	0,3879
20	0,4085
30	0,4217
50	0,4298

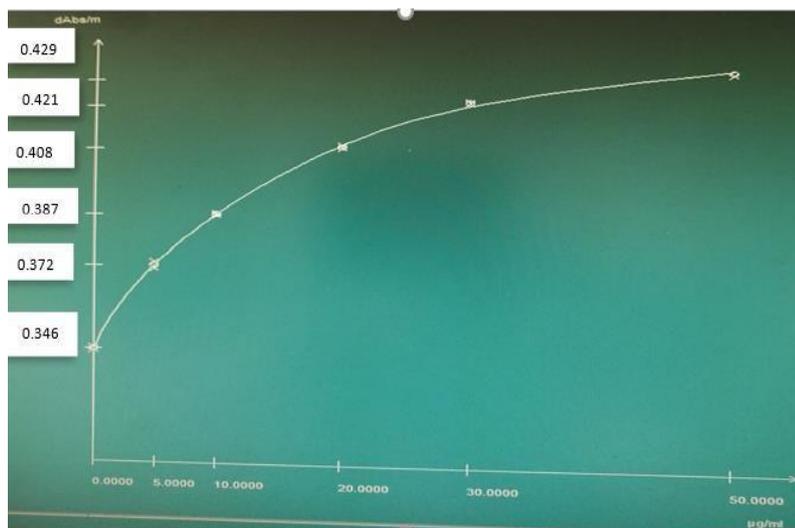


Figure 5. La courbe d'étalonnage

II.3. Résultats de dosage :

Notre étude concerné tout les patients hospitalisés recevant de la vancomycine. mais à cause de pandémie COVID-19 . L'usage de la vancomycine n'a pas été une priorité au vu de la situation, cet antibiotique étant réservé principalement aux infections nosocomiales, le patient était sous perfusion continue par seringue électrique .les résultats du dosage sanguin obtenus durant quatre jours sont représentés dans le tableau(6) :résultat de dosage de vancomycine

Jour	J1	J2	J3	J4
Dose (µg /ml)	< 2	4	< 2	< 2

Selon Revilla et al.(2006) ont démontré que les concentration plasmatiques en cas de perfusion continue était situé entre 20 à 40µg/ml . les concentration de notre patient sont située entre 2 à 4µg/ml ceci sous entons que les doses prescrites actuellement en pratique courante ne sont pas suffisantes pour atteindre l'intervalle thérapeutique souhaité et que l'utilisation des doses plus importants de vancomycine s'impose et doit faire l'objet d'une surveillance étroite[29].

Selon Kasiakou et al.(2005) l'administration de la même dose totale d'antibiotiques par perfusion intraveineuse continue peut être meilleure en termes d'efficacité clinique par

rapport au mode intermittent[30].

Mais dans ce cas la on note une perturbation des concentrations plasmatiques qui révèlent un sous dosage avec un risque de résistance bactérienne qui met en place une sépticémie grave qui conduit à la mort de patient.

L'examen biologique permettant de vérifier l'impact de notre molécule sur la fonction rénale et plus particulièrement la clairance à la créatinine a donné lieu aux résultats illustré dans le tableau (7) résultats de créatinine sanguine

Jours	J1	J2	J3	J4
Créatininémie(mg /l)	9	25	9	9

Chez un patient brûlé lors de la phase de choc (72è heures), l'hyperperméabilité capillaire observée (>30 à 40 % de la surface corporelle totale) nécessite l'administration d'importants volumes de liquide de remplissage. Parallèlement, le débit rénal de filtration glomérulaire est augmenté en raison d'une augmentation du débit sanguin cardiaque et donc rénal.

Une étude réalisée lors de la phase de choc a ainsi mis en évidence une augmentation de la clairance de la vancomycine chez les patients brûlés,

Selon Cockroft et Gault : La clairance de creatinine de ce patient(7) :

$$\text{Clcr} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids(en kg)} \times 1,2}{\text{Crs (mg/L)}}$$

Crs (mg/L)

Jour	J1+J3+J4	J2
Clairance de créatinine(ml/min)	135,90	48,92

L'état d'équilibre de la vancomycine ,peut être estimé à l'aide des équations suivantes :

$$\text{Ke} = \text{Clcr} \times 0,00083 + 0,0044 \quad ; \quad T_{1/2} = 0,693 / \text{Ke}$$

Jour	J1+J3+J4	J2
Ke	0,117	0,045
T _{1/2} (min)	6	15,5

On constate que le temps d'élimination de vancomycine est plus long lorsque la créatinémie est élevée . dans ce cas la dose prescrite est faible aboutissant à des concentrations résiduelles faible minimisant ainsi le risque d'effets secondaires .

Selon Ragab et jeffres(2013) le traitement associés à la vancomycine notamment amikacine et imipenème développent chacun une néphrotoxicité .Ont prouvé cette nephrotoxicité chez les patients à qui des aminosides ont été administré de façon concomitante avec la vancomycine ont montré une incidence significativement plus élevée de toxicité rénale[31,32].

La néphrotoxicité à été défini comme une augmentation de 50% ou plus de la valeur final(dernier jour de traitement) par rapport à la valeur de base (le jour le plus près du début d'administration à la vancomycine).Dans notre étude l'évaluation de l'incidence de la néphrotoxicité ne peut car le nombre de cas est insuffisant,la sur position du bilan rénal et des concentrations sanguines de la vancomycine note une élévation transitoire de la créatinine (25 mg/L) après 72 h de traitement.

L'examen bactériologique de ce patient a permis d'isoler : *Klebsiella pneumoniae* son profil de résistance est représenté dans le tableau(8)l'antibiogramme

AMOXICILINE	<6	R	GENTAMICINE	<6	R
AMOXICILINE+ AC. CLAVULANIQUE	18	S	KANAMYCINE		
TICARCILINE	<6	R	TOBRAMYCINE		
PIPERACILLINE		R	NETILMYCINE		
CEFAZOLINE	<6	R	AMIKACINE	19	S
CEFOXITINE	22	S	ACIDE NALIDIXIQUE		
CEFOTAXIME			PEFLOXACINE		
CEFAZIDIME			CIPROFLOXACINE	21	S
AZTEREONAM			COLISTINE	15	S
ERTAPENEM	26	S	CHLORAMPHENICOL	<6	R
IMIPINEM	27	S	NITROFURANTOINE		

L'examen bactériologique de ce patient montre la présence de *Klebsiella pneumoniae*, les résultats de l'antibiogramme ont justifié la conduite thérapeutique à adopter *Klebsiella pneumoniae* étant sensible à l'imipinèm ; amikacine et résistante à la gentamicine .

Conclusion

Conclusion

La vancomycine est un antibiotique fréquemment utilisé dans les infections nosocomiales ; causés par les staphylocoques et les streptocoques ,cet antibiotique est administré par perfusion continue ou discontinue ,pour prévenir une éventuelle toxicité le mode continue à été établie une efficacité clinique ,cet molécule a une néphrotoxicité concentration dépendante qui a permis en particulier de voir la cinétique de vancomycine au cours de traitement afin de noter les valeurs de taux résiduels qui sont compris dans les intervalles cibles.

Les résultats de notre étude et la littérature mettent l'accent sur la nécessité et l'intérêt de suivi thérapeutique de la vancomycine notamment dans le cas des infections nosocomiales qui sont en relation avec un terrain sous-jacent grave.

REFERENCE

- [1] belahreche, k. (2014, 26 novembre). *le suivi thérapeutique de la vancomycine en milieu hospitalier*. université de lorraine
- [2] levinedp(2006) vancomycin: a history. *clin infect dis*;42(suppl. 1):s5–12.
- [3] Jérémyzaworski(2017), service de néphrologie, transplantation rénale, hémodialyse et aphérese, hopitalclaud-huriez, france
- [4] filippone e, kraft w, farber j(2017) the nephrotoxicity of vancomycin. *clin pharmacol ther*;102:459–69.
- [5] lacarelle, b., baltasat, a., bouquet, s., &venisse, n. (2006). suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. *emc - biologie médicale*, 1(1), 1-4.
- [6] meleyr.vancomycine. cahier de formation biologie médicale, dosage des médicaments tome ii, biofarma, n°18. 2000
- [7] jelassi, m. l., benlmouden, a., lefeuvre, s., mainardi, j. l., & billaud, e. m. (2011). niveau de preuve pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. *therapies*, 66(1), 29-37.
- [8] jelassi, m. l., benlmouden, a., lefeuvre, s., mainardi, j. l., & billaud, e. m. (2011). niveau de preuve pour le suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine. *therapies*, 66(1), 29-37.
- [9] Tazi, A., &Bricaire, F. (2007). Choix d'un antibiotique. *EMC - Traité de médecine AKOS*, 2(2), 1-5. 29-37.
- [10] schouten ja, bagga s, lloydaj, de pascale g, dowson cg, roper di, bugg td. fluorescent reagents for in vitro studies of lipid-linked steps of bacterial peptidoglycan biosynthesis: derivatives of udpmurnac-pentapeptide containing d-cysteine at position 4 or 5 mol.
- [11]taghizadehghehi m, rezaee s, hayatshahi a, hadjibabaie m, gholami k, javadi m, hamidkhoe s, radfar m, esfandbod m, ghavamzadeh a. vancomycin pharmacokinetic parameters in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation (hsct). *international journal of hematology- oncology and stem cell research.*, 2013, 7(4), pp. 1-

- [12] bouvet 2010 e. guide d'antibiothérapie pratique. 11, rue lavoisier 75008 paris: flammariion;. 288 p
- [13] hiramatsu k. 2001 vancomycin-resistant staphylococcus aureus: a new model of antibiotic resistance. lancet. infectious. disease., oct, 1(3), pp. 147-155.
- [14] gouldim. vrsa-doomsday superbug or damp squib?. 2010 lancet. infectious. disease., dec, 10(12), pp. 816-81
- [15] lebreton f, depardieu f, bourdon n, fines-guyon m, berger p, camiade s, leclercq r, courvalin p, cattoir v. 2011 d-ala-d-ser vann-type transférable vancomycin résistance in enterococcus faecium. antimicrob agents chemother., oct., 55(10), pp. 4606-4612.
- [16] woodford n. , 2001, epidemiology of the genetic elements responsible for acquired glycopeptide resistance in enterococci. microb. drug. resist. 7(3), pp. 229- 236.
- [17] chazaud chloé 2018 augmentation du risque d'insuffisance rénale aigue lors de l'utilisation concomitante de vancomycine et piperacilline/tazobactam : analyse de la base nationale de pharmacovigilance th. d. pharm., lyon 1, , 83 p.
- [18] van hal, s. j., paterson, d. l., & lodise, t. p. (2012). systematic review and meta- analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs. between 15 and 20 milligrams per liter. *antimicrobial agents and chemotherapy*, 57(2), 734-744.
- [19] luque, y., & mesnard, l. (2018). néphrotoxicité de la vancomycine : fréquence et mécanismes. *néphrologie & thérapeutique*, 14, s133-s138.
- [20] Pillon, F. (2012). DRESS syndrome, le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse en question. *Actualités Pharmaceutiques*, 51(517), 35-36.
- [21] jelyasi, s., khalili, h., dashti-khavidaki, s., & mohammadpour, a. (2012). vancomycin-induced nephrotoxicity : mechanism, incidence, risk factors and special populations. a literature review. *european journal of clinical pharmacology*, 68(9), 1243-1255 [22] gupta a, biyani m, khaira a. vancomycin néphrotoxicité : myths and facts. *neth j med* 2011 ;69(9) :379–
- [23] jeffres, m. n. (2017). the whole price of vancomycin : toxicities, troughs, and time. *drugs*,

77(11), 1143–1154.

[24] shorr, a. f. (2007). epidemiology of staphylococcal resistance. *clinical infectious diseases*, 45(supplement_3), s171-s176.

[25]rybak mj2006. the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. *clin infect dis.*, , 42(suppl1): s35-9. craig wa. basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of bêta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *infect dis clin north am.*, 2003, 17, pp. 479-501.

[26]bauters t, claus b, schelstraete p, robays h, benoit y 2012, dhooge c. vancomycininduced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? *international journal of clinical pharmacy.*;34(1) :13-6

[27] rybak m, lomaestro b, rotschaferjc, moelleringrj, craig w, billeter m, dalovisiojr et levinedp (2009). therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients : a consensus review of the american society of health-system pharmacists, the infectious diseases society of america, and the society of infectious diseases pharmacists *american journal of health-system pharmacy* january 1., vol. 66 (no.1)82-98.

[28] lebreton f, departieu f, bourdon n, fines-guyon m, berger p, camiade s, leclercq r, courvalin p, cattoir v.2011 d-ala-d-servann-type transferablevancomycinresistance in enterococcus faecium. *antimicrob agents chemother.*, oct, 55(10), pp. 4606-461

[29] gatta mdmf ;revilla n , calvo mv, Domingues-gil a navarro as

pharmackinetic /pharmacodynamic analysis of vancomycin in icu patient intensive care medicine 2007 ;33(2) :279-85

[30] kasiakou sk, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet infectious diseases*. 2005;5(9):581-9

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

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

ANNEXE

Dr BEBNBADIS CONSTANTINE

Laboratoire DE toxicologie Dosage de la vancomycine



Espace réservé au laboratoire

Date de 1^{er} enregistrement: /...../.....

Numero d'enregistrement

Nom Prénom

Age: ... Sexe :... Poids :... Taille :..... IMC :...

Service : des grands brûlés

Médecin prescripteur : Pr. DJENAN

Justification du dosage : Adaptation de la posologie

Effets indésirables

Date de début de traitement (première injection) : /.../....

Posologie : voie d'administration : perfusion IV

Heure de la perfusion : Début ...h...min Fin :.h.....min.....

Date de prélèvement :/..... /..... Heure de prélèvement :h..... min

Taux résiduel (Concentration min (prélèvement fait avant l'injection

Pic sérique (Concentration max) (prélèvement fait 30 minutes après la fin de la perfusion IV

Médicaments associés :

Créatinémie Urée sanguine

Remarque :

* Le prélèvement doit être acheminé au laboratoire au Maximum une heure (1h) après le prélèvement ; sinon à conserver au réfrigérateur à +4°C à la verticale.

* Tous les renseignements sont à compléter impérativement.

* Éviter les prélèvements le jeudi à partir de 16h et le vendredi

Résumé

Résumé

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides à spectre étroit efficace contre les bactéries à Gram positif,

Il s'agit d'un antibiotique temps-dépendant qui nécessite un suivi thérapeutique.

Notre objectif est d'évaluer la cinétique, de déterminer le risque toxicologique de la vancomycine mais également de permettre une adaptation posologique adéquate conduisant à une efficacité pharmacologique optimale.

Ce travail s'est intéressé également à l'étude du profil bactériologique de la vancomycine suite à un antibiogramme.

Les résultats de notre étude et de la littérature nous permettent d'établir la nécessité et l'intérêt du suivi thérapeutique de la vancomycine notamment dans le cas des infections nosocomiales qui sont le plus souvent en relation avec un état sous-jacent du patient.

Mot clefs : vancomycine, antibiotique , suivi thérapeutique, risque toxique.

Abstract

Vancomycin is a narrow-spectrum glycopeptide antibiotic effective against Gram-positive bacteria, It is a time-dependent antibiotic that requires therapeutic monitoring.

Our objective is to evaluate the kinetics, to determine the toxicological risk of vancomycin but also to allow an adequate dosage adaptation leading to an optimal pharmacological effectiveness.

This work was also interested in the study of the bacteriological profile of vancomycin following an antibiogram.

The results of our study and of the literature allow us to establish the necessity and the interest of the therapeutic follow-up of vancomycin in particular in the case of nosocomial infections which are most often related to an underlying condition of the patient.

Key words: vancomycin, antibiotic, therapeutic follow-up, toxic risk

المخلص

فانكوميسين هو مضاد حيوي ببتيد سكري ضيق الطيف فعال ضد البكتيريا موجبة الجرام ، وهو مضاد حيوي يعتمد على الوقت ويتطلب مراقبة علاجية. هدفنا هو تقييم الخواص الحركية ، لتحديد المخاطر السمية للفانكوميسين ولكن أيضًا للسماح بتعديل الجرعة بشكل مناسب مما يؤدي إلى الفعالية الدوائية المثلى. كان هذا العمل مهمًا أيضًا بدراسة المظهر البكتريولوجي للفانكوميسين بعد إجراء مضاد حيوي.

تسمح لنا نتائج دراستنا والأدبيات بإثبات ضرورة وفائدة المراقبة العلاجية للفانكوميسين ، لا سيما في حالة التهابات المستشفيات التي ترتبط غالبًا بحالة أساسية للمريض. الكلمات المفتاحية: فانكوميسين ، مضاد حيوي ، مراقبة علاجية ، مخاطر تسمم.

NOM ET Prénom : CHADI MANAL NOM ET Prénom : BOUKEZZOULA ZOULEYKHA	DATE DE SOUTENANCE : 29/09/2021
<p align="center">Thème : RISQUE TOXIQUE DE LA VANCOMYCINE AU SEIN DU SERVICE DE REANIMATION DES BRULES DU CHU DE CONSTANTINE</p>	
<p>Résumé :</p> <p>La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides à spectre étroit efficace contre les bactéries à Gram positif, Il s'agit d'un antibiotique temps-dépendant qui nécessite un suivi thérapeutique. Notre objectif est d'évaluer la cinétique, de déterminer le risque toxicologique de la vancomycine mais également de permettre une adaptation posologique adéquate conduisant à une efficacité pharmacologique optimale. Ce travail s'est intéressé également à l'étude du profil bactériologique de la vancomycine suite à un antibiogramme. Les résultats de notre étude et de la littérature nous permettent d'établir la nécessité et l'intérêt du suivi thérapeutique de la vancomycine notamment dans le cas des infections nosocomiales qui sont le plus souvent en relation avec un état sous-jacent du patient</p>	
<p>Mot clés : vancomycine, antibiotique, suivi thérapeutique, risque toxique.</p>	
<p>Présidents de jury : PR. BENLABED. K Prof. CHU Constantine Encadreur : PR. BELMAHLH Prof. CHU Constantine Examineur : DR. YUCEF ALI M MCB UFM CONSTANTINE 1 Responsable de stage : PR. DJENAN (SERVICE DES BRULÉS)</p>	