

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Appliquée

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا التطبيقية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie.

Filière : Sciences Biologiques.

Spécialité : Microbiologie et Hygiène Hospitalière.

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

RESISTANCE ET TOXICITE DE LA VANCOMYCINE

Présenté par : **MERDADI ZINEB MARAM**
BELHOULA HOUNAIDA

Le 21/06/2023

Jury d'évaluation :

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

Encadreur : BELMAHI. H Prof. CHU de Constantine

Examinatrice : Youcef Ali . M (MCB) Constantine 1

Année universitaire
2022 - 2023

Remerciements

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.

A notre encadreur, Pr BELMAHI.H docteur au service toxicologie, Vous nous avez fait l'honneur de diriger notre travail avec une extrême gentillesse, spontanéité et professionnalisme. 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 connaissance, 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 pour avoir évalué ce travail.

À notre examinatrice Mme YUCEF ALI. M, Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi les membres de jury de ce mémoire, Nous vous prions d'accepter l'expression de notre respect et notre sincère reconnaissance.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements À notre responsable de spécialité : Dr BENHAMDI A. Merci pour tous vos efforts et votre détermination, investissement concernant notre formation tout au long de ces années

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

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents, Qui me sont les plus chers et 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 que dieu vous garde et vous protège

A mes frères : Amine et Mehdi, 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 mon binôme HOUNEIDA, étais un plaisir à moi de te partager ce travail t'es plus qu'une sœur je t'aime

A mes tantes et oncles

A mes cousines

A toutes ma famille, MERDADI et FRIMECHE

A mes amies Chiraz ; Amani et Hadil 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

A tous ceux que mon encre omet, mais pas mon cœur.

Zeineb Maram

Dédicace :

A mon Etoile brillante qui me fait toujours des clins d'œil pour me rappeler qu'elle ne m'a pas quittée, j'espère que tu me vois du haut papa chéri je t'aime plus que tout au monde.

A maman :

Cette femme noble qui m'inspire chaque jour à être meilleure, qui me soutiens et me pousse toujours vers l'avant, ce que j'ai fait jusque-là c'est grâce à Dieu et à toi mama, merci d'être la meilleure femme que j'ai jamais connue.

A mes piliers :

Mon frère MAHDI mon havre de paix,

Kaouthar ma mini maman aimante,

RIM la plus douce, et pure,

KAHINA ma meilleure amie et ma confidente,

Mon oncle SALIH, B qui m'a toujours soutenue et que j'aime énormément.

SABRINE ma partenaire de crime.

Je suis chanceuse de vous avoir merci pour tout ce que vous m'offrez dans ma vie.

A mon binôme :

MARAM ma meilleure amie c'était un plaisir de partager ce travail avec toi je t'aime

A mes amis :

*MOUATAZ, YASMIN, AMINA, BOUCHRA, EMA, MELAK, CHIRAZ
Dieu sait combien je vous aime, merci d'être là pour moi.*

Houneida BELHOULA

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : Chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotiques	03
FIGURE2 : La structure de base de la famille des β-lactamines (Singh et Barrett, 2006)	05
FIGURE 3 : La structure de base de la famille des rifamycines	06
FIGURE 4 : La structure de base de la famille des macrolides.....	06
FIGURE 5 : La structure de base de la famille des aminosides	07
FIGURE 6 : Cibles des principaux antibiotiques (Parker <i>et al.</i>, 2016)	07
FIGURE 7 : Mécanismes d'action des antibiotiques (Mandell, 1975)	09
FIGURE 8 : Formule chimique développée de la vancomycine	14
FIGURE 9 : Inhibition de la synthèse du peptidoglycane par la vancomycine.....	28
FIGURE 10 : Structure du peptidoglycane.....	29
FIGURE 11 : Schéma global de la synthèse du peptidoglycane	30
FIGURE 12 : Le substrat des transpeptidases est le dipeptide D-alanyl-D-alanyl (D-ala-D-ala)	30
FIGURE 13 : Transpeptidation : formation de la liaison interosidique entre deux chaîne de Polysaccharides	31
FIGURE 14 : Mécanisme d'action de la vancomycine.....	32
FIGURE 15 : Paroi des bactéries à Gram négatif et des bactéries à Gram positif.....	33
FIGURE 16 : Fiche de renseignement utilisée pour le dosage vancomycine	51
FIGURE 17 : SIEMENS Viva E (Réf :PN6002-380-410-41	52
FIGURE 18: Calibreur de la vancomycine	53
FIGURE 19 : réactifs de la vancomycine.....	53
FIGURE 20: Principe de dosage par la technique EMIT®.....	53

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : Classification des principaux antibiotiques et leurs cibles	04
TABLEAU 2 : Classification des glycopeptides	11
TABLEAU 3 : Diffusion de la Vancomycine dans Différents Liquides de l'Organisme après administration d'une ou plusieurs doses de 500 mg.....	19
TABLEAU 4 : Caractéristiques Pharmacocinétiques de la Vancomycine Chez l'Enfant	22
TABLEAU 5: Variations Pharmacocinétiques de la Vancomycine en Fonction de l'Etat du Sujet	26
TABLEAU 6 : Phénotypes de résistance à la vancomycine retrouvés chez les entérocoques ..	37
TABLEAU 7 : Différentes interactions médicamenteuses avec la vancomycine.....	48
Tableau 8: Données des patients sous vancomycine	55
Tableau 9 : relation doses quotidienne/concentration plasmatique maximale	59
Tableau 10 : relation entre Cmax et CMI.....	60
Tableau 11 : relation entre le poids et le dosage.....	62

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AG	Age Gestationnel
ARN	Acide Ribonucléique
ARNm	ARN messenger
ATB	Antibiotiques
AUC	Aire Sous la Courbe
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CoNS	Staphylocoques et les Entérocoques à Coagulase Négative
CLv	Clairance Individuelle Totale de la Vancomycine
Clcr	Clairance de la Créatinine
CIV	Clairance de la Vancomycine
CL	Clairance
EI	Endocardite Infectieuse
GTM	Gentamycine
ICD	Infection par Clostridium difficile
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
IV	Intra Veineuse
LCR	Liquide Céphalo Rachidien
MATE1	Transporteurs d'Extrusion de Multi drogues et de Toxines et d'extrusion 1
MATE2K	Transporteurs d'Extrusion de d'extrusion de toxines
NAG	Acide N-Acétyleglucosamine
NAM	Acide N-Acétylemuramique
NTIA	Néphrite Tubulo-Interstitielle Aiguë
NIA	Néphrite Interstitielle Aiguë
OAT1	Transporteur d'Anions Organiques 1
OAT3	Transporteur d'Anions Organiques 3
PAB	Acide Para-Amino-Benzoïque
PLP	protéines possédant une activité enzy- matique
RCI	Retard de Croissance Intra Utérin
ROS	Espèces Réactives de l'Oxygène
SARM	Staphylococcus aureus résistant à la méticilline
SNC	Système Nerveux Central
T1/2	Demi-vie
USI	Unités de Soins Intensifs
VAN	Néphrotoxicité Associée à la Vancomycine
VCM	Vancomycine
Vd	Volume de Distribution
VISA	Vancomycine Intermédiaire Staphylococcus Aureus
VPT	Vancomycine et la Pipéracilline-Tazobactam
VRSA	Vancomycine Résistant Staphylococcus Aureus

PARTIE THEORIQUE

Introduction et objectifs	01
---------------------------------	----

I. INTRODUCTION AUX ANTIBIOTIQUES

I. Historique sur les antibiotiques	02
II. Classification des antibiotiques	03
1. Selon la famille.....	03
2. Selon la structure chimique.....	05
2.1. La famille des β -lactamines	05
2.2. La famille des rifamycines	05
2.3. La famille des macrolides	06
2.4. La famille des aminosides.....	06
III. Mode d'action des antibiotiques	07
1. Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne	08
2. Action sur la membrane cytoplasmique	08
3. Inhibition de la synthèse des composés biologiques	08
4. Inhibiteurs de la synthèse des protéines	08
5. Inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques	09
IV. Les glycopeptides	10
1. Définition	10
2. Classification des glycopeptides.....	11
3. Place de la vancomycine dans la famille des glycopeptides	11
3.1. Généralités sur la vancomycine	12
3.2. Structure de la vancomycine	13
3.3. Propriétés physicochimiques de la vancomycine	14

II. PHARMACOCINETIQUE

Introduction	16
I. Absorption	16
II. Distribution	17
1. Liaison aux protéines plasmatiques	17
2. Diffusion tissulaire	17
2.1. Méninges.....	17
2.2. Poumon	17
2.3. Os	17
2.4. Autres tissus	18
III. Métabolisme	20
IV. Elimination	20
V. Facteurs influençant la pharmacocinétique	21
1. Age	21
1.1. Chez le nouveau-né	21
1.2. Chez l'enfant de 5 à 10 ans	22
1.3. Chez l'adulte	22
2. Insuffisant rénal.....	23
2.1. Insuffisance rénale légère	23
2.2. Patient anurique.....	23
2.3. Patient dialysé	24
3. Patient brûlé	24
4. Patient immunodéprimé.....	25
5. Patient obèse	25

III. MECANISMES D'ACTION

I. Généralités	27
1. Rappels sur la synthèse du peptidoglycane	28
1.1. Structure du peptidoglycane	28
1.2. Synthèse du peptidoglycane	29
1.3. Inhibition de la synthèse de peptidoglycane par la vancomycine.....	32

2.	Spectre d'activité antimicrobienne	33
II.	Resistance a la vancomycine	34
2.1.	Resistance naturelle	35
2.2.	Resistance acquise	36
2.2.1	Chez les entérocoques.....	36
2.2.2.	Chez les Staphylocoques.....	38
IV. TOXICITE DE LA VANCOMYCINE		
I.	Généralités	39
1.	Ototoxicité.....	40
2.	Néphrotoxicité.....	41
2.1.	Mécanismes néphrotoxiques	42
2.1.1.	Le stress oxydatif.....	43
2.1.2.	L autophagie.....	43
2.1.3.	Néphrite Tubulo-Interstitielle Aiguë (NTIA).....	44
3.	Réaction d'hypersensibilité	44
III.	Les contre-indications	45
1.	Considérations gériatriques	45
2.	Considérations relatives à la grossesse	46
3.	Considérations relatives à l'allaitement.....	46
4.	Événements relatifs à la perfusion.....	46.
5.	Insuffisance rénale.....	47
IV.	Interactions de la vancomycine	47
1.	Interactions médicamenteuses	47
PARTIE PRATIQUE		
I.	Introduction	50
II.	Matériels et méthodes	50
II-1-1	Lieu de l'étude	50
II-1-2	période de l' étude	50
II-2-	Matériels utilisés	52
II-2-1-	Appareillage.....	52
II-2-2	Réactifs utilisés	52
III.	Principe de la méthode	53
IV.	Echantillonnage	54
V.	Interprétation des résultats.....	55
	Conclusion	63

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Les antibiotiques sont des agents antimicrobiens qui sont utilisés pour traiter les maladies infectieuses et sont utiles pour augmenter l'espérance de vie.

Il existe deux catégories d'antibiotiques :

- les antibiotiques à effet bactériostatique qui inhibent la croissance bactérienne,
- les antibiotiques bactéricides qui lysent les bactéries, bien que diverses expériences ont démontré qu'en augmentant la dose, un antibiotique bactériostatique peut avoir des effets bactéricides. Mais pour ces antibiotiques, in vivo, la dose efficace et la dose toxique sont peu éloignées, leur utilisation en médecine humaine ne peut se contenter que de leur effet bactériostatique. [1]

En aparté, ce principe de défense existe naturellement chez l'homme. Les bactéries dites commensales, présentes à la surface ou à l'intérieur de notre organisme, jouent le rôle de première barrière face à l'établissement d'une infection par d'autres micro-organismes pathogènes[2]

Mais dès lors que cette barrière est passée et que l'infection bactérienne s'installe, le traitement antibiotique devient nécessaire. L'antibiothérapie va être choisie en fonction du type de bactérie et de ses dispositions à résister à telle ou telle classe d'antibiotiques et parmi eux on a la vancomycine

L'objectif de ce travail est :

1. Développer une recherche actualisée de la vancomycine, principalement, sa toxicité, la résistance et les dernières recommandations du suivi thérapeutique.
2. Mettre au point et valider une technique de dosage de la vancomycine plasmatique par EMIT (Viva E)
3. Enfin, après avoir dosé la vancomycine et réalisé chez une population,
 - a- Evaluer les modalités d'administration de la vancomycine dans différents services hospitaliers.
 - b- Observer les fluctuations de ces taux sanguins en fonction des situations cliniques particulières (variabilité pharmacocinétique)

I. Historique sur les antibiotiques

Les propriétés curatives des antibiotiques sont connues depuis la nuit des temps, mais ils n'étaient pas identifiés comme tels. Il a été rapporté depuis l'antiquité, que les « moisissures » avaient un effet curatif, et étaient ainsi utilisées pour traiter des infections bactériennes. Certaines études, notamment au XIX^{ème} siècle, montraient que la croissance bactérienne était inhibée lorsque la bactérie était co-cultivée avec une « moisissure ». [3] « Figure 1 ».

Au XIX^{ème} siècle, Rudolf Emmerich et Oscar Löw découvre l'antibiotique appelé pyocyanase, sécrété par le bacille pyocyanique plus connu sous le nom de *Pseudomonas aeruginosa*.

La bactérie est découverte sur des patients blessés, et la sécrétion de cette molécule semblait empêcher l'infection par d'autres microbes.

A ce jour, nous savons que cette pyocyanase est en réalité la pyocyanine, un des pigments sécrétés par la bactérie, ayant une action antibiotique sur les autres bactéries, en particulier sur les gram positives

Mais c'est au XX^{ème} siècle que la majorité des antibiotiques vont être découverts, ce qui représente un tournant dans l'histoire des antibiotiques, car on ne va plus se contenter d'observer mais on va chercher à reproduire l'effet antibiotique. [4]

Les découvertes se sont enchaînées, des années 20 aux années 70, période communément appelée « Golden Age », le premier antibiotique de cette nouvelle pharmacopée étant la pénicilline.

Bien que le médecin major Ernest Duchesne ait été reconnu comme le précurseur de l'étude de « L'action antibiotique du penicillium » c'est à Sir Alexander Fleming que l'on doit la découverte de la pénicilline, en 1928. [5]

Il avait remarqué que la croissance de ses cultures de staphylocoque était inhibée par la moisissure *Penicillium notatum*, provenant des cultures de son voisin de paille. A l'aide d'un chimiste, il parvint à concentrer la pénicilline, mais pas à la stabiliser, ne permettant pas son utilisation comme traitement.

C'est à la fin des années 30, qu'une équipe d'Oxford parvint à synthétiser et stabiliser la pénicilline, en vue d'une utilisation curative. Cependant, Sir Alexander Fleming interpelle et met en garde déjà à l'époque sur le fait qu'une utilisation incorrecte (en petite dose ou sur une période trop courte) de la pénicilline, entraîne le développement de résistances. D'ailleurs, il est rapporté que

Staphylococcus avait déjà développé une résistance à la pénicilline avant son introduction sur le marché. [5]

Aussi inquiétant que cela puisse être, depuis les années 2000, très peu de nouveaux antibiotiques ont été découverts. Néanmoins l'espoir renaît avec la découverte de la teixobactine dont le spectre est étendu aux bactéries Gram-positif [6], et la darobactine qui vise quant à elle les bactéries à Gram-négatif . [7]

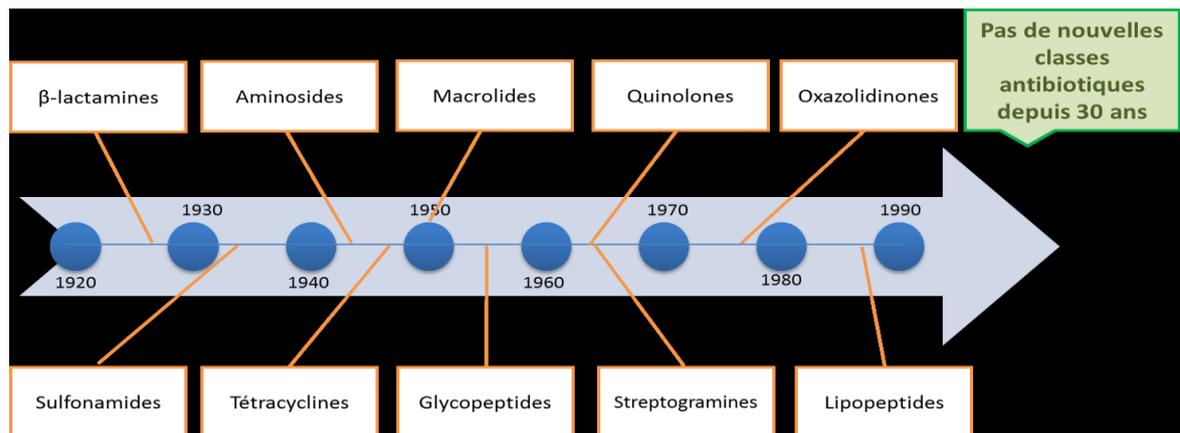


Figure 1 : Chronologie de la découverte des principales classes d'antibiotiques

II. Classification des antibiotiques

1. Selon la famille

Les antibiotiques sont classés en famille en fonction de leurs origines, nature chimique et mode d'action. Ce classement n'est pas tout à fait cohérent, puisque le point commun des divers antibiotiques d'une classe peut être tantôt chimique (les bêtalactamines, les tétracyclines, les sulfamides, les polypeptidiques, les aminosides, les macrolides, les quinolones), tantôt une bactérie sur laquelle ils sont efficaces (les antituberculeux, les anti staphylococciques). Il peut s'y rajouter une notion de moment d'apparition : ex : céphalosporines de 1ère, de 2ème...génération. Parmi celles-ci, les bêtalactamines, les aminoglycosides, les tétracyclines, les macrolides, les polypeptides, les sulfamides et les quinolones sont les plus importants. « Tableau 1 ».

Tableau 1 : Classification des principaux antibiotiques et leurs cibles

Classe d'antibiotiques	Exemple		Cibles
Bêta-lactamines	- Pénicillines (ampicilline)	- Pénicillines G - Pénicillines V - Pénicillines à action semi retard - Pénicillines M - Pénicillines A	Synthèse de la paroi cellulaire
	- Céphalosporines (céfotaxime)	- De 1ère génération - De 2ème génération - De 3ème génération - De 4ème generation	
	- Carbapénèmes (méropénème)	- Doripenem - Imipenem - Meropenem	
Quinolones	Acide nalidixique, Ciprofloxacine		Gyrase / topoisomérase IV
Aminoglycosides	Streptomycine, gentamicine, amikacine		Sous-unité ribosomale 30S / membrane cellulaire
Macrolides	Erythromycine, Azithromycine		Tunnel de sortie des peptides dans la sous-unité ribosomique 50S
Tetracycline	Tetracycline, Tigecycline		Liaison de l'ARNt dans la sous-unité ribosomique 30S
Oxazolidinones	Linezolid		Centre de peptidyl transférase dans le ribosomal 50S sous-unité
Phenicol	Chloramphénicol		Centre de peptidyl transférase dans le ribosomal 50S sous-unité
Lincosamide	Clindamycine, Lincomycine		Tunnel de sortie des peptides dans la sous-unité ribosomique 50S
Sulfonamides	Sulfamethoxazole		Synthèse du tétrahydrofolate
Benzylpyrimidine	Trimethoprime		Synthèse du tétrahydrofolate
Rifamycin	Rifampicine		ARN polymérase
Nitroimidazoles	Metronidazole		Domages généraux à l'ADN
Nitrofurans	Nitrofurantoine		Domages généraux à l'ADN
Lipopeptide	Daptomycine		Membrane cellulaire
Glycopeptide	Vancomycine		Synthèse de la paroi cellulaire

2. Selon la structure chimique

2.1. La famille des β -lactamines

Les membres de cette classe d'antibiotiques contiennent un cycle à 3 atomes de carbone et à un atome d'azote hautement réactif. Ils interfèrent avec les protéines essentielles à la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne et inhibe leur croissance. [8] « Figure 2 ».

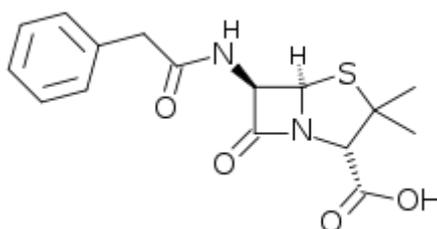


Figure 2 : La structure de base de la famille des β -lactamines.[9]

2.2. : La famille des rifamycines

Les antibiotiques de la famille de rifamycines font partie des ansamycines, ils ont été isolés de *Streptomyces mediterraneus* (actuellement renommé *Amiclatopsis rifamycinica*) en 1957.

La molécule rifamycines est divisée en sept rifamycines différentes A, B, C, D, E, S et SV qui se lient à la sous-unité β de l'ARN polymérase-ADN dépendante et bloquent l'initiation de la transcription de l'ADN bactérien en ARN messager. Ces antibiotiques sont des agents bactéricides.[8] « Figure 3 »

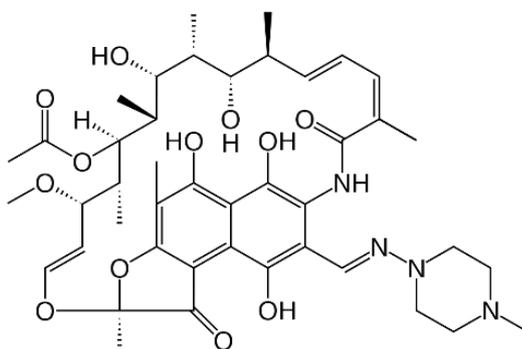


Figure 3 : La structure de base de la famille des rifamycines[9]

2.3. La famille des macrolides

Ce sont des macrolactones substituées par des sucres. Ils possèdent l'avantage de pouvoir diffuser librement à travers les tissus et sont, par conséquent, utilisés dans le traitement d'infections pulmonaires. Parmi eux, on trouve l'érythromycine A, isolée de *Streptomyces erythreus* et la spiramycine produite par *Streptomyces ambofaciens*, respectivement à quatorze et seize chaînons.[10]. « Figure 4 ».

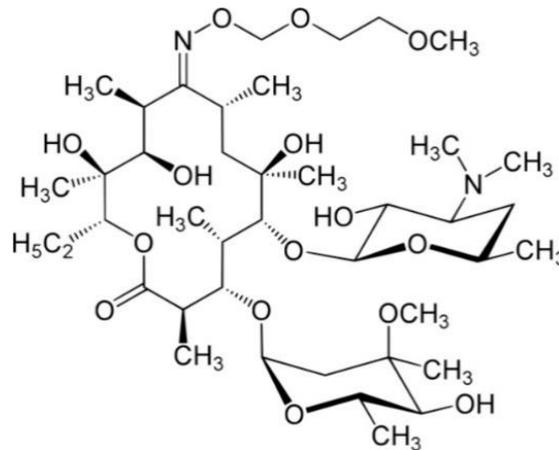


Figure 4 : La structure de base de la famille des macrolides.[9]

2.4. La famille des aminosides

Les antibiotiques aminosidiques ou aminoglycosides sont des molécules de petite taille, présentent un large spectre, bactéricide, constituées de plusieurs cycles substitués par des fonctions amines et dont certains sont des cycles sucrés. Ces composés sont largement employés en thérapeutique dans le traitement des infections bactériennes sévères, principalement en milieu hospitalier. [13]

« Figure 5 »

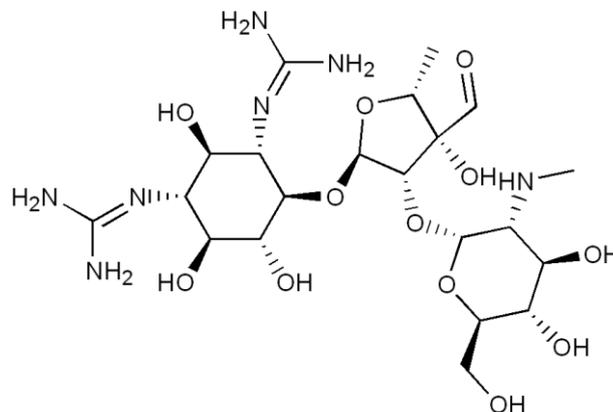


Figure 5 : La structure de base de la famille des aminosides. [9]

III. Modes d'action des antibiotiques

Pour pouvoir être utilisable en pratique clinique, un antibiotique doit se caractériser par une action spécifique sur les germes visés sans perturber le fonctionnement des cellules eucaryotes (hôte), donc les antibiotiques ont une cible précise dans le métabolisme bactérien [13]. Chaque famille d'antibiotiques possède son site d'action propre sur la bactérie « Figure 6 »

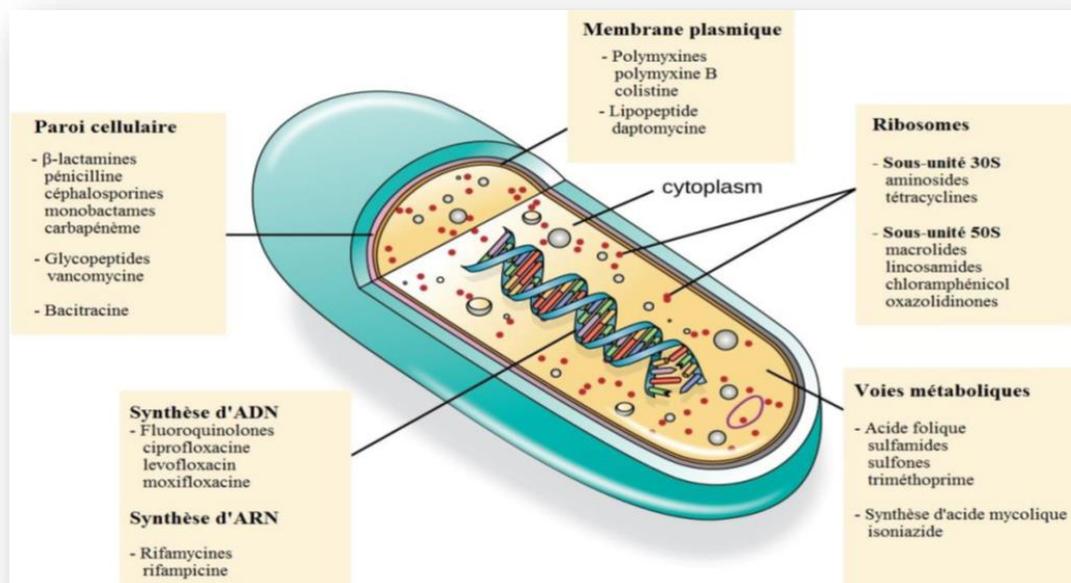


Figure 6 : Cibles des principaux antibiotiques. [11]

1. Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne

Les cellules bactériennes sont entourées d'une paroi cellulaire en peptidoglycane, les β -lactames et les glycopeptides inhibent la synthèse de la paroi cellulaire :

- Antibiotiques bêtalactamines : Les principales cibles des agents β -lactame sont les penicillin-binding protein PBP. La rupture de la couche de peptidoglycane conduit à la lyse de la bactérie.

–Les glycopeptides se lient à la partie D-alanyl D-alanine de la chaîne latérale peptidique de la sous-unité peptidoglycane précurseur. La grande molécule médicamenteuse vancomycine empêche la liaison de cette sous-unité D-alanyle avec le PBP et inhibe donc la synthèse de la paroi cellulaire.[12]

2. Action sur la membrane cytoplasmique

Les membranes plasmiques des bactéries sont construites par des acides gras qui peuvent être synthétisés dans la cellule ou prélevés dans l'environnement comme éléments constitutifs. Les cibles des antimicrobiens sont les étapes métaboliques de la synthèse des acides gras et les phospholipides membranaires.[13]

3. Inhibition de la synthèse des composés biologiques

La synthèse de composés biologiques métaboliques peut être inhibée par des médicaments à titre d'inhibition compétitive. Les médicaments qui sont des analogues structuraux de substrats agissent comme des substrats pour les enzymes utilisées dans les réactions métaboliques. L'acide para-amino-benzoïque (PABA) est un substrat pour la synthèse de l'acide folique qui est une coenzyme dans les réactions de synthèse des purines, de la pyrimidine et des acides aminés .[13]

4. Inhibiteurs de la synthèse des protéines

Les antibiotiques peuvent inhiber la réplication, la transcription et la synthèse des folates des micro-organismes. - Quinolones, Mitomycine C, pour l'inhibition de la réplication. - Rifampicine, pour l'inhibition de la transcription.[13]

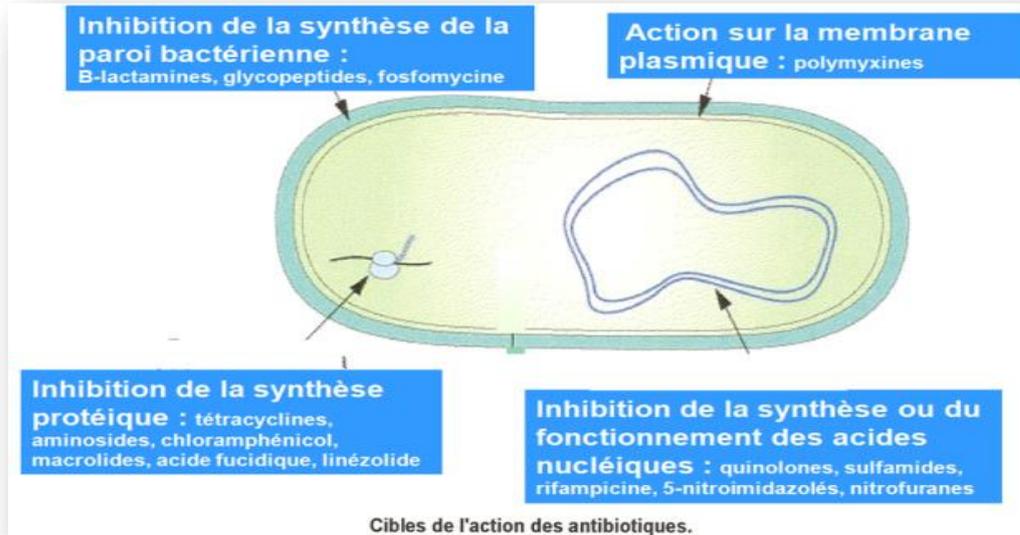


Figure 7 : Mécanismes d'action des antibiotiques.

5. Inhibiteurs de la biosynthèse des acides nucléiques

- Les sulfamides et triméthoprimes sont des inhibiteurs enzymatiques de la biosynthèse de l'acide tétra-hydrofolique, précurseur des bases puriques et pyrimidiques.
- Les quinolones, novobiocine et métronidazole inhibent la réplication de l'ADN, leur action se situant à différentes étapes de la synthèse de cet acide nucléique.
- Les rifamycines par inhibition de l'ARN polymérase, empêchent la biosynthèse des ARN messagers. [13]

Les antibiotiques inhibent la biosynthèse des protéines en ciblant le Sous-unité 30S ou 50S du ribosome bactérien.

- Les aminosides, tétracyclines : Inhibiteurs de la sous-unité 30S.
- Chloramphénicol, macrolides, oxazolidinones : Inhibiteurs de la sous-unité 50S. [12]

IV. Les glycopeptides

1. Définition

Antibiotiques polypeptidiques de structure complexe.

Nombreuses molécules ont été étudiées ou sont en cours de développement seulement 2 glycopeptides actuellement utilisés en clinique

- **Vancomycine** : Spectre d'activité : Staphylococcus, Streptococcus pneumonie, Streptococcus A, B, C, et G, autres Streptococcus, Enterococcus, Corynebacterium, Listeria monocytogenes, Rhodococcus equi, Clostridium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Propionibacterium, Borrelia burgdorferi.

- **Teicoplanine** : Le spectre d'activité de la Teicoplanine est superposable à celui de la vancomycine, avec une activité supérieure sur les entérocoques mais inférieure sur les staphylocoques à coagulase négative

2. Classification des glycopeptides : Tableau 2

TABLEAU 2: Classification des glycopeptides[14]

Groupe	Antibiotiques	Acide aminé en position 1	Acide aminé en position 3	Sucres
I	Vancomycine , Oritavancine Chloroorienticine, Orienticine, Décaplanine, Erémomycine, N - désméthylvancomycine, A - 82846, UK - 72051	Leucine	Asparagine	Glucose, vancosamine, 4 - épivancosamine
II	Avoparcine, Actinodine Chloropolysporine, Galacardine Helvecardine, Synmonicine	Para - hydroxyphényl glycine	Para - hydroxyphényl glycine	Acosamine, actinosamine, ristosamine, mannose, rhamnose,
III	Rist cétine, Aquaplaning	β -hydroxyphény glycine	Méta - hydroxyphényl glycine	Ristosamine
IV	Téicoplanine, Dalbavancine Télévancine, Ardacine, Kibdélène, Parvocidine	p - hydroxyphényl glycine	3,5 - hydroxyphényl glycine	Glucosamine, mannose

3. Place de la vancomycine dans la famille des glycopeptides

La vancomycine est un antibiotique naturel de structure glycopeptidique proche de la téicoplanine par son mécanisme d'action et son spectre d'action.

Parmi ces glycopeptides, peuvent être cités entre autres, la vancomycine, la téicoplanine, la ristocétine, l'avoparcine et la pactaplanine. [14]

3.1. Généralités sur la vancomycine

La vancomycine a commencé à être utilisée en clinique il y a plus de 50 ans, mais elle a rapidement été abandonnée au profit d'autres antibiotiques jugés plus efficaces et moins toxiques.

L'apparition de l'entérococolite pseudomembraneuse, associée à la propagation de **Staphylococcus aureus** résistant à la méticilline, a entraîné une résurgence de l'utilisation de la vancomycine. Presque immédiatement, des inquiétudes sont apparues quant à son utilité thérapeutique. [15]

En outre, une résistance à la vancomycine s'est développée, d'abord chez les entérocoques, puis chez les staphylocoques.

Plusieurs types de résistance ont été identifiés, chacun ayant un effet unique sur les infections traitées à la vancomycine.

Des études récentes ont ravivé l'intérêt pour la meilleure façon d'administrer l'antibiotique.

Les résultats des études à venir pourraient conduire à un retour à la mesure des niveaux de vancomycine dans le sérum, afin de garantir un résultat thérapeutique positif. [15]

La vancomycine est produite à partir d'une culture de *Streptomyces orientalis* ou de **Nocardia orientalis**. [16]

Après fermentation, le milieu contenant la vancomycine brute subit une série de purifications sur résine qui élimine les substances étrangères et réduit le taux d'impuretés : la vancomycine B est ainsi obtenue.

Ainsi, ces différentes étapes de purification permettent ainsi d'obtenir un principe actif de qualité constante.

Depuis sa découverte en 1956, la vancomycine a connu quatre grandes étapes de purification qui ont profondément modifié la teneur en impuretés du produit fini et par conséquent sa tolérance.

En 1958, un premier procédé de fabrication a permis d'obtenir un produit fini avec un coefficient de pureté de l'ordre de 70 %.

En 1960, ce coefficient de pureté a été augmenté à 75 %.

En 1985, l'utilisation d'un procédé de purification au phosphate a permis d'améliorer ce coefficient de pureté à 80 %.

3.2. Structure de la Vancomycine

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 8) dans lequel cinq des sept résidus d'acides aminés sont communs à tous les glycopeptides (2, 4, 5, 6 et 7).

Les glycopeptides sont différents 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 chlorés, 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 appelée « 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. [17]

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 fusionnées 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 [18].

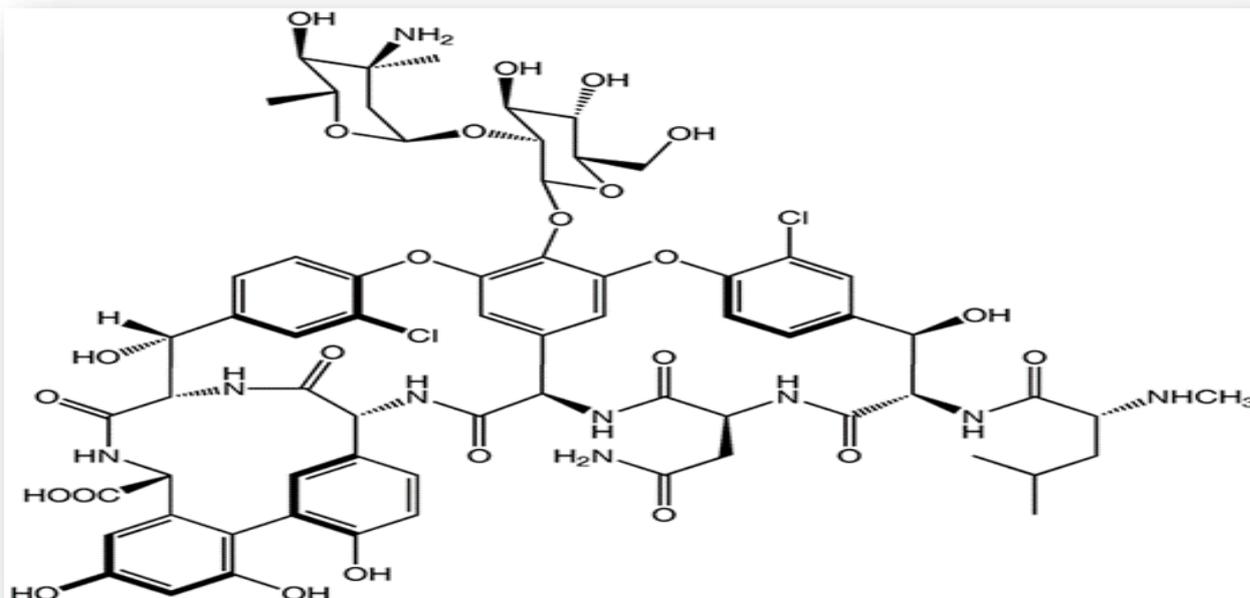


Figure 8 : Formule chimique développée de la vancomycine

(Formule : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, Poids moléculaire 1449 g.mole).

3.3. Propriétés physicochimiques de la vancomycine

- La formule moléculaire : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$. Le poids moléculaire : 1449,25.
- Chlorhydrate de vancomycine : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$, HCL, PM =148g.mole
- 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.[19]

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

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 aminés.

Le chlorhydrate de vancomycine est une poudre blanche, hygroscopique, facilement soluble dans l'eau. En revanche, elle est peu soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans le chloroforme (Pharmacopée Européenne, 3^e édition).

Sa solubilité dans l'eau dépend du pH. Ainsi, la vancomycine est très soluble au pH de reconstitution (pH = 4), alors que sa solubilité diminue lorsque le pH tend vers la neutralité. [20]

Enfin, la vancomycine est soluble en pH alcalin mais ce dernier lui confère une instabilité en solution. La concentration minimale à laquelle la précipitation se produit à pH 7 est d'environ 12 mg/m, soit une concentration 1000 fois supérieure aux concentrations susceptibles d'être observées dans les tissus de patients traités par vancomycine.

PHARMACOCINETIQUE

Introduction :

La pharmacocinétique de la vancomycine est très variable d'un sujet à l'autre.

La détermination des taux sériques est essentielle, afin d'obtenir des concentrations sériques bactéricides nécessaires à son activité temps-dépendante, et afin d'optimiser sa tolérance.

I. Absorption

La vancomycine (sous forme de chlorhydrate) n'est pas bien absorbée 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 orale peut entraîner des concentrations sériques importantes de la vancomycine chez certains patients atteints de colite et / ou en cas d'insuffisance rénale.

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.[22]

II. Distribution

1. Liaison aux protéines plasmatiques

La liaison de la protéine à la vancomycine est de 10% à 50%

2. Diffusion tissulaire

2.1. Méninges

Dans les études portant sur la pénétration de la vancomycine dans le LCR des patients atteints de méninges , 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. [22]

2.2. Poumons

La pénétration de la vancomycine dans les poumons est très variable.

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%.

Une 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]

2.3. L'os

Le taux de diffusion de la vancomycine au sein du tissu osseux est faible, il varie entre 7 et 30 % dans l'os cortical et entre 13 et 21 % dans l'os spongieux.

Chez des patients recevant 1 gramme de vancomycine 2 fois par jour.[24] ont rapporté respectivement une diffusion de 21 % et 89 % au sein de l'os cortical et de l'os spongieux .

Enfin, on a observé une plus forte pénétration de la vancomycine dans l'os infecté (111-207 %) après perfusion continue.[25]

2.4. Autres tissus

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 distribue dans le lait maternel après administration orale.

Elle traverse facilement le **placenta** et elle est distribuée dans le sang du cordon. [26]

Il a été observé une bonne diffusion de la vancomycine au sein du **tissu cardiaque** et médiastinal.

En dépit d'une exposition sérique identique, Il a été observé au sein de **la peau** de patients diabétiques une ASC médiane de vancomycine approximativement trois fois plus faible à celle retrouvée chez les patients non diabétiques.

Enfin, la pénétration dans **l'humeur** aqueuse est très faible, ce qui doit amener à envisager la voie intravitréenne en cas d'endophtalmie .[27]

TABLEAU 3. : Diffusion de la vancomycine dans différents liquides de l'organisme après administration d'une ou plusieurs doses de 500 mg.

Liquides	Posologie	Concentrations moyennes (mg/L) de la vancomycine dans les différents liquide
Humeur aqueuse	500 mg IV	0,8
Liquide d'ascite	500 mg IV	3,5
-Dose unique	500 mg IV	8,7
-Dose multiple	500 mg IV	3,1
Bile		2,5
LCR (méningite adulte)		
Méningites (enfants et nourrissons)		
-Dose unique	30-60 mg/kg/dose	3,9
-Dose multiple	10-15 mg/kg/dose	3,1
Liquide péricardique		
-Dose unique	500 mg IV	2,3
-Dose multiple		
*Adulte	500 mg/6h IV	5,7
*Enfant	15 mg/kg/12h IV	16,0
Liquide synovial	500 mg IV	5,7

IV : intraveineuse

LCR : liquide céphalo-rachidien

III. 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.[27]

IV. Elimination

La vancomycine est essentiellement éliminée par filtration glomérulaire.

L'élimination extra-rénale de la vancomycine est d'environ 5 %

En pratique clinique, l'équation suivante est fréquemment utilisée pour estimer la clairance

Individuelle totale de la vancomycine (CL_v) : $CL_v = 0,65 \times CL_{\text{créatinine}} \times \text{poids corporel total}$.

La clairance totale de la vancomycine est estimée à 79 mL/min (rénale = 71 mL/min), mais est très variable selon les circonstances physiologiques ou pathologiques et les schémas thérapeutiques des individus.

Chez l'adulte, l'élimination est corrélée avec la Clairance de la créatinine (Cl_{cr}).

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). [28]

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. [27]

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. [29]

Des études chez des patients à fonction rénale normale ou altérée ont démontré une forte corrélation linéaire entre la clairance totale de la vancomycine et celle de la créatinine [30]

V. Facteurs influençant la pharmacocinétique [31]

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 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

1. Age

1.1. Chez le nouveau-né

L'Age gestationnel (AG) et le poids sont des facteurs supplémentaires qui influencent la clairance de la vancomycine (CIV). Ces 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. [32]

1.2. Chez l'enfant de 5 à 10 ans

La demi-vie d'élimination est nettement inférieure à celle de l'adulte puisqu'elle est approximativement de 2 à 3 heures. Tableau 4.

TABLEAU 4 : Caractéristiques pharmacocinétiques de la vancomycine chez l'enfant[33]

	T_{1/2} (Heures)	Cl (ml/min/kg)	Vd (L/kg)
Nouveau-né :			
Prématuré < 1000 g	9,9	1,1	0,97
Prématuré > 1000 g	5,3	1,03	0,45
À terme	5,9 - 9,8	1,1	-
Nourrisson (< 1 an)	2,8	2,8	0,8
Enfant (entre 5 à 10 ans)	2,5	5,6	0,7

Cl, clairance ; Vd, volume de distribution, T_{1/2}, demi-vie

1.3. Chez l'adulte

Cutler et al. ont étudié l'influence de l'âge sur la pharmacocinétique de la vancomycine en comparant 6 sujets jeunes (20 - 26 ans) et 6 sujets âgés (61 - 77 ans) [32].

Dans les deux groupes, aucun des sujets ne présentait une altération de sa fonction rénale.

Dans le groupe des sujets âgés, ont été observées :

- Une augmentation statistiquement significative du Vd et de la demi-vie d'élimination.
- Une diminution de la clairance de la vancomycine, non corrélée à celle de la créatinine.

Selon les auteurs, ces différences observées entre les deux groupes pourraient être liées à une altération de la liaison tissulaire et/ou du volume de distribution tissulaire chez les patients âgés. Dans ce contexte, il est recommandé d'adapter les doses et les intervalles d'administration chez les sujets âgés, ainsi que de surveiller les taux sériques de vancomycine et d'explorer périodiquement les fonctions rénale et auditive.

Dans ce contexte, il est recommandé d'adapter les doses et les intervalles d'administration chez les sujets âgés, de surveiller les taux sériques de vancomycine et d'explorer périodiquement les fonctions rénale et auditive.

2. Insuffisant rénal

La vancomycine étant éliminée presque exclusivement par voie rénale, la demi-vie d'élimination est allongée en fonction du degré de l'insuffisance rénale.

Ainsi, la demi-vie de la vancomycine chez les patients ayant une insuffisance rénale terminale est de l'ordre de 7 jours. Il existe donc un risque d'accumulation et de surdosage chez ces patients.

Etant donné que différentes études ont permis d'établir une relation linéaire entre la clairance de la vancomycine et la clairance de la créatinine, plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés en fonction de la gravité de l'atteinte rénale. [34]

2.1. Insuffisance rénale légère

Clairance de la créatinine de 30 A 50 ml/min

La demi-vie d'élimination terminale ($T_{1/2\beta}$) est de l'ordre de 17 heures, ce qui conduit habituellement, à diminuer la posologie. [20]

2.2. Patient anurique

Au stade d'insuffisance rénale terminale, l'élimination est très ralentie : la $T_{1/2\beta}$ est de 8-9 jours et des concentrations sériques encore actives sont retrouvées au 21^e jour.

Le rythme des injections doit par conséquent être très espacé (1 g tous les 15 jours) avec un schéma posologique adapté à la gravité de l'atteinte rénale.[20]

2.3. Patient dialysé

La vancomycine est faiblement dialysée par l'hémodialyse standard ou la dialyse péritonéale.[34] Par conséquent, le schéma thérapeutique recommandé par Cunha et al. est le suivant : dose initiale de 1 g puis dose de 500 mg tous les 8 jours .Ce schéma permet de maintenir des concentrations sériques de 10 à 15 mg/L en résiduelle.[35]

Chez les patients ayant une **dialyse péritonéale** continue ; la quantité de vancomycine éliminée par la dialyse reste faible.

Par conséquent, la vancomycine est administrée plus fréquemment chez ces patients (tous les 3 à 5 jours), ou la vancomycine peut être administrée directement dans l'espace péritonéal pour maintenir les concentrations sériques cibles. [36]

La clairance de la vancomycine durant une **hémofiltration** est plus élevée que celle observée lors d'une hémodialyse ; elle peut ainsi atteindre 80 à 150 ml/min .[37]

Par conséquent, l'hémofiltration est une méthode d'élimination efficace de la vancomycine en cas de surdosage.

La vancomycine n'est dialysable de manière significative qu'en utilisant des membranes en polysulfone, polyacrylonitrile ou polyméthylméthacrylate (clairance d'hémodialyse comprise entre 45 et 120 ml/min). [38]

3. Patient brûlé :

Lors de la phase de choc (72è heures), l'hyperperméabilité capillaire observée chez les patients sévèrement brûlés (>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.

On note une augmentation de la clairance de la vancomycine chez les patients brûlés, ceci se traduisant en une diminution de la demi-vie de la vancomycine à 4 heures.

Par conséquent, une administration toutes les 6 à 8 heures est conseillée pour assurer des taux sériques efficaces. [39]

4. Patient immunodéprimé :

Les patients neutropéniques fébriles présentent fréquemment un Vd augmenté, d'où la nécessité d'augmenter les doses d'antibiotiques pour obtenir une efficacité thérapeutique .[40]

Parallèlement, on constate une diminution significative de la demi-vie de la vancomycine chez le sujet neutropénique. il est donc souhaitable chez ces patients d'augmenter les doses de vancomycine à 35-40 mg/kg/jour pour maintenir des taux bactéricides tout au long de l'intervalle d'administration .[41]

5. Patients obèses :

Le poids explique 10 à 20 % de la variabilité inter-individuelle du volume de distribution de la vancomycine

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. [41]

En effet et en raison de l'hydrophilie de la vancomycine et de l'augmentation à la fois du tissu adipeux et de la masse musculaire associée à l'obésité, le Vd de la vancomycine chez les patients obèses est susceptible d'être modifié 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 résulte en une altération des concentrations libres sériques de vancomycine.

Enfin, il est également observé chez le patient obèse une augmentation du flux sanguin secondaire due à l'augmentation du débit cardiaque et du volume sanguin.

Ceci a pour conséquence une augmentation de la clairance de la vancomycine chez les patients obèses .[42]

Le Vd est plus petit et la demi-vie d'élimination est plus courte chez les sujets obèses par rapport à des témoins sans surcharge pondérale.

La posologie quotidienne doit être calculée en mg/kg de poids corporel et les intervalles thérapeutiques doivent être plus courts. Tableau 5

TABLEAU 5 : Variations pharmacocinétiques de la vancomycine en fonction de l'état du sujet[42]

	Demi-vie raccourcie (Augmentation de la clairance)	Doses recommandées	Demi-vie allongée Diminution de la clairance	Doses recommandées
Situations physiologiques	Enfants	15mg/kg/6h (max 500mg/dose) (Hôpitaux Universitaire de Genève, 2013)	Nouveau-nés Sujets âgés	15mg/kg/8h Hôpitaux Universitaire de Genève, 2013) Posologie gériatrique en cas de fonction rénale normale : 1g/12h - Pour Clcreat :51- 90ml/min : Administrer 500mg toutes les6-12h. -Pour Clcreat :10- 50ml/min Administrer 500mg toutes les 24-48h -Pour Clcreat <10ml/min Administrer 500mg toutes les 48-96h (Hôpitaux Universitaire de Genève, 2013)
Situations pathologiques	Brulé Séropositif Neutropénique Obese	40 mg/kg à débit Continu Diminution de la demi-vie de la vancomycine, ce qui impose une surveillance rigoureuse des taux sériques 35-40 mg/kg/jour perfusion continue 2g dose de charge + perfusion continue ; cible 25 mg/L (dose 4 g/j en moyenne)		
Conséquences	Augmentation des doses (et/ou Rapprochement)		Diminution des doses et/ou espacement)	

AG, âge gestationnel ; S, semaine

MECANISME D'ACTION

I. Généralités

La vancomycine est un antibiotique glycopeptidique qui exerce son effet bactéricide en inhibant la polymérisation des peptidoglycane dans la paroi cellulaire bactérienne.[43]

La paroi cellulaire bactérienne contient une couche de peptidoglycane rigide avec une structure hautement réticulée composée de longs polymères d'acide N-acétylmuramique (NAM) et de N-acétylglucosamine (NAG).

La vancomycine se lie à la D-alanyl D-alanine, qui inhibe la glycosyltransférase (peptidoglycane synthase) et le transporteur P-phospholipide, empêchant ainsi la synthèse et la polymérisation de NAM et NAG dans la couche de peptidoglycane.

Cette inhibition affaiblit les parois cellulaires bactériennes et provoque finalement une fuite de composants intracellulaires, entraînant la mort des cellules bactériennes.[44]

La vancomycine n'est active que contre les bactéries gram-positif. [45]

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.

Trois types de mécanisme d'action ont été identifiés pour la vancomycine :

- Inhibition de la synthèse de peptidoglycane par inhibition des réactions de transpeptidation et de transglycosilation
- Effet direct sur la membrane cytoplasmique : augmentation de la perméabilité.
- Inhibition de la synthèse de l'ARN.

Cependant, le mécanisme d'action majeur reste l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane.

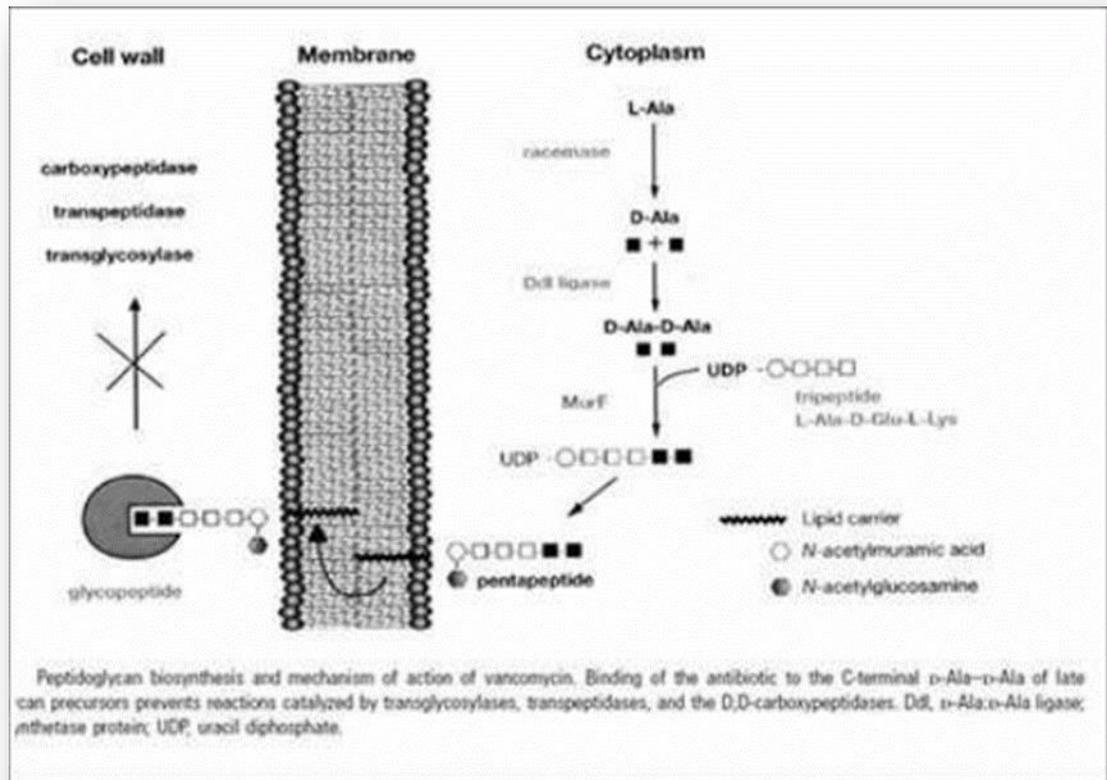


FIGURE 9 : Inhibition de la synthèse de peptidoglycane par la vancomycine au sein de la Bactérie [46]

1. Rappels sur la synthèse du peptidoglycane

1.1. Structure du peptidoglycane

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

A la suite de la polymérisation des sous-unités de peptidoglycane, il en résulte une structure réticulée. [47]

Chaque sous-unité de peptidoglycane est composée d'un dioside incluant un N-acide acétyl muranique (NAM), un N-acétyl glucosamine (NAG) et une chaîne à 5 acides aminés reliée par une liaison amide au NAM. Figure 10.

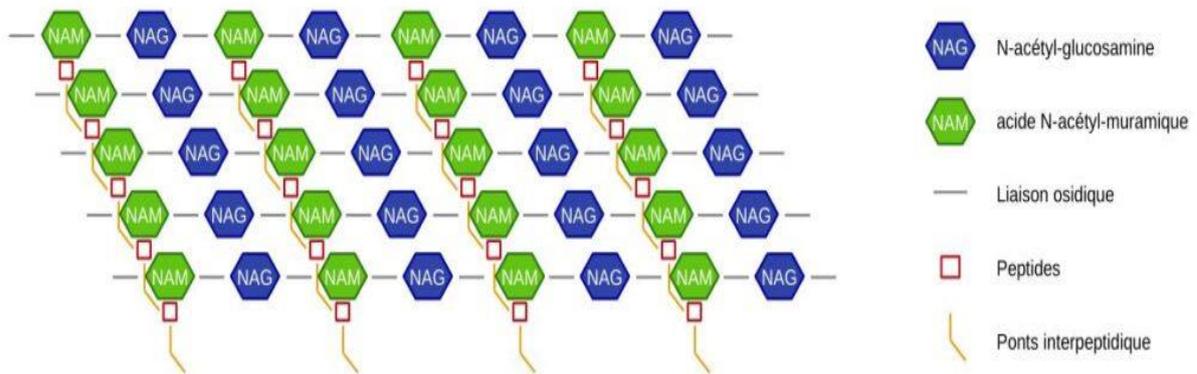


Figure 10 : STRUCTURE DU PEPTIDOGLYCANE

1.2. 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 (l'undécaprénylphosphate). 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 interosidiques et interpeptidiques. Figure 11.

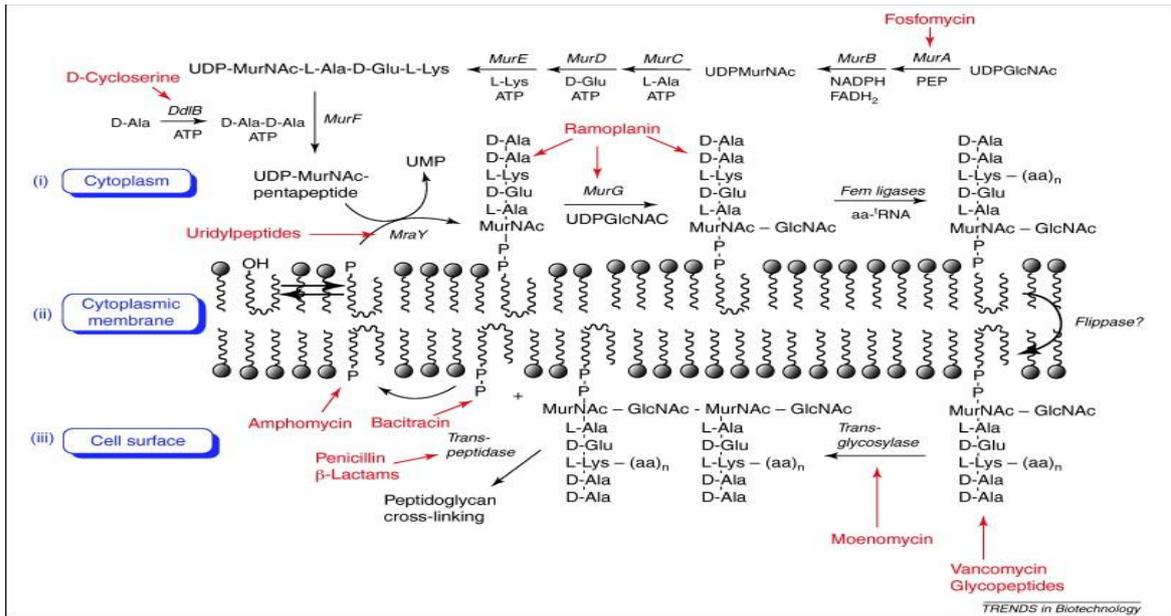


Figure 11 : Schéma global de la synthèse du peptidoglycane. [48]

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

Ainsi, les transglycosylases sont responsables de la polymérisation linéaire polysaccharidique (liaison interosidiques β 1-4) figure 12.

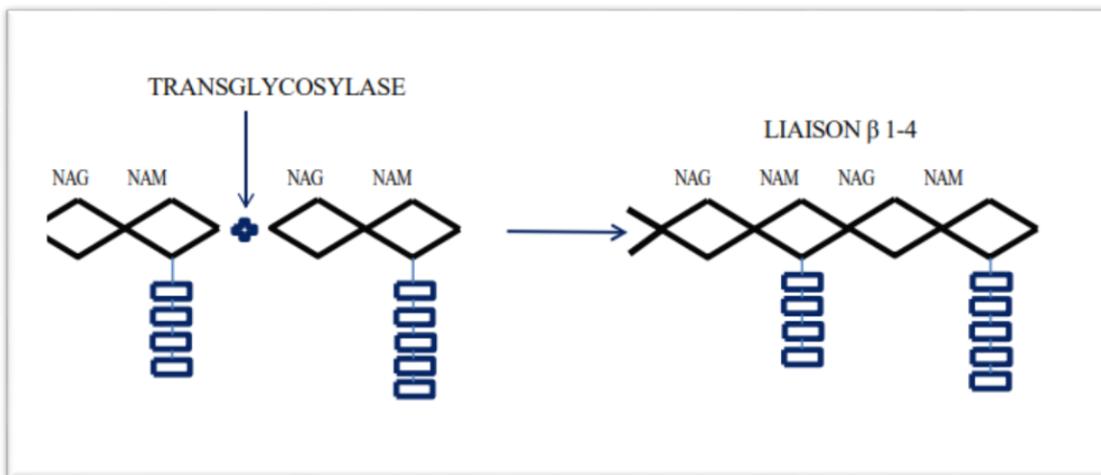


Figure 12 : Le substrat des transpeptidases est le dipeptide D-alanyl-D-alanyl (D-ala-D-ala) terminal du pentapeptide

Les transpeptidases sont responsables de la réticulation du peptidoglycane par la formation des ponts peptidiques entre les chaînes de polysaccharides : liaisons interpeptidiques Figure 13

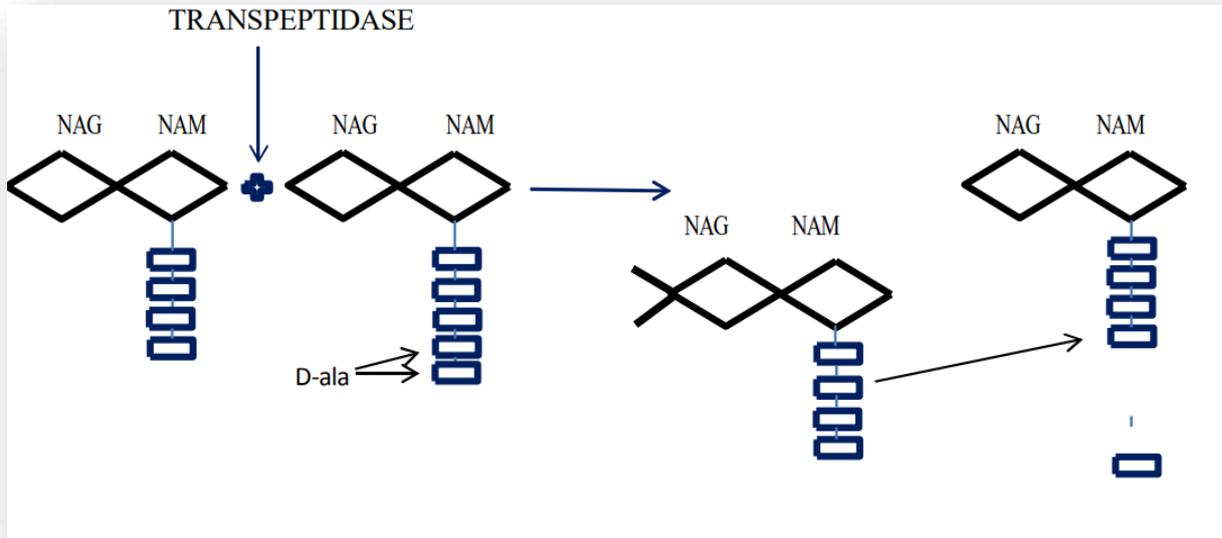


Figure 13 : Transpeptidation : formation de la liaison interosidique entre deux chaînes de Polysaccharides. [49]

Le système régulateur comporte les PLP de bas poids moléculaire : les carboxypeptidases et les endopeptidases.

Elles assurent la régulation de la réticulation du peptidoglycane, c'est à-dire le nombre de ponts peptidiques intervenant dans la rigidité et la forme de la paroi.

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

Les endopeptidases hydrolysent les ponts peptidiques déjà formés.

L'activité conjointe de ces deux systèmes est donc nécessaire au maintien de la structure Cohérente de la paroi bactérienne.[50]

1.3. Inhibition de la synthèse de peptidoglycane par la vancomycine

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

La vancomycine masque ainsi le site d'action des transpeptidases qui ne peuvent plus assurer la formation des ponts peptidiques (Figure 6).

De plus, l'encombrement stérique de la molécule est tel qu'il altère la polymérisation linéaire intersidique assurée par les transglycosylases.

Il en résulte une inhibition des réactions de transpeptidation et de transglycosilation qui provoque un arrêt de la synthèse du peptidoglycane, constituant essentiel de la paroi bactérienne[17].

Au final, la vancomycine inhibe la croissance de la paroi bactérienne.

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

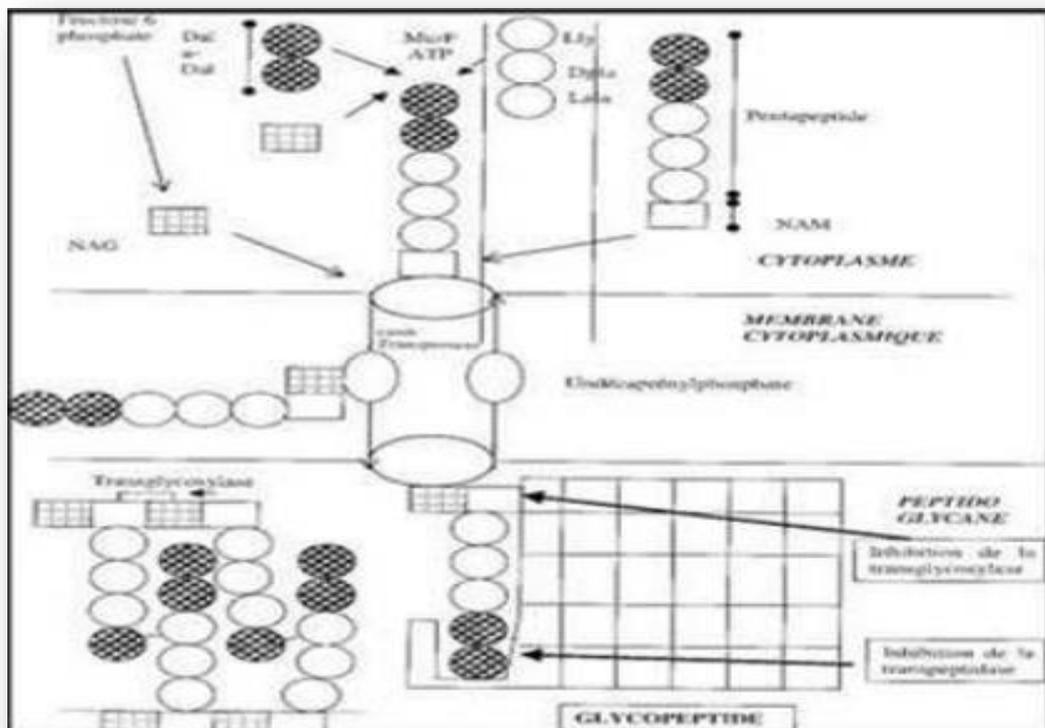


Figure 14: Mécanisme d'action principal de la vancomycine. [17]

2. 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 (Figure 15), est accessible à la vancomycine que chez les bactéries à Gram positif, pour qui la membrane externe ne constitue pas un frein à la diffusion de la vancomycine. Ainsi, la vancomycine est active sur les **Staphylococcus aureus** et les staphylocoques à coagulase négative, que ces souches soient sensibles ou non à la méticilline.

Toutes les souches de pneumocoques testées, incluant des souches résistantes à la pénicilline, sont sensibles à 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**.

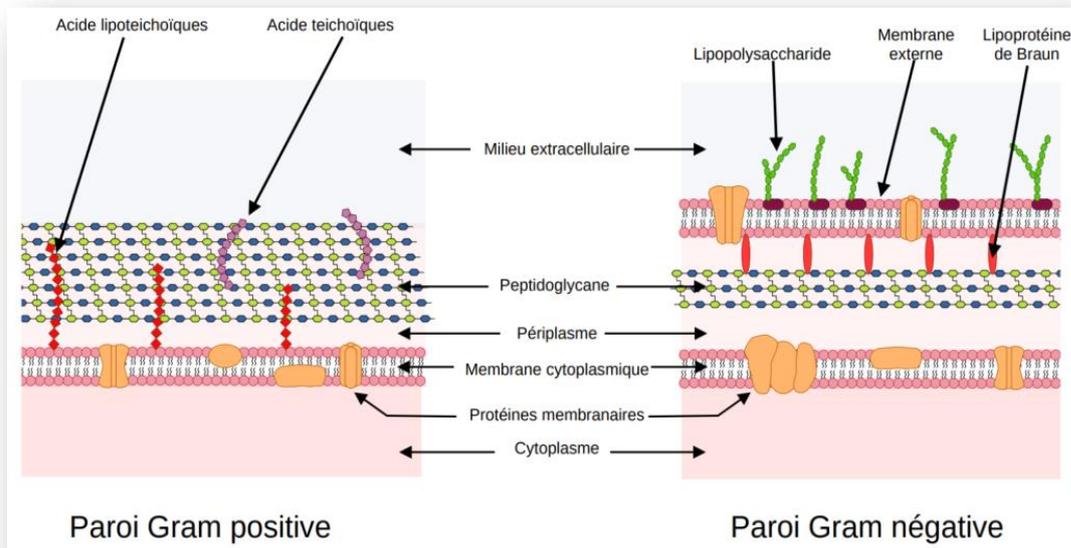


Figure 15 : Paroi des bactéries à Gram négatif et des bactéries à Gram positif

La vancomycine est également active sur des anaérobies Gram positif tels que *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* et certains bacilles Gram positif tels que *Corynebacterium jeikeium*, *Listeria monocytogenes* et *Borrelia burgdorferi*.

En revanche, la vancomycine est inactive sur des bactéries Gram négatif par défaut de pénétration à travers la membrane externe.

En effet, cette molécule hydrophile est trop volumineuse pour traverser les porines de la membrane externe de ces bactéries à Gram négatif. [17]

Il existe des résistances naturelles à la vancomycine chez *Leuconostoc*, *Erysipelothrix*, *Pediococcus*, *Lactobacillus* et *Nocardia*.

Le mécanisme de cette résistance est à ce jour non élucidé. Enfin, la vancomycine n'a pas d'activité vis -à-vis des mycobactéries, des champignons et des levures.

II. Résistance a la vancomycine

L'utilisation massive et parfois abusive des antibiotiques a modifié l'écologie bactérienne et a contribué à la génération de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Par définition, l'antibiorésistance ou la résistance aux antibiotiques est la capacité d'une bactérie à résister à l'action d'un antibiotique. C'est-à-dire sa capacité de croître, se multiplier malgré la présence de l'antibiotique, et ceci du fait que le lieu d'action de l'antibiotique sur la bactérie est naturellement absent chez celle-ci .[51]

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.

Parmi ces antibiotiques, La vancomycine qui est un antibiotique de la famille des glycopeptides dont l'utilisation est autorisée depuis près de 60 ans.

Son principal effet est bactéricide et il s'exerce principalement par l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire (synthèse des peptidoglycanes), son spectre comprend de nombreux pathogènes dont : *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* et *Clostridium difficile*.

L'activité antibactérienne de la vancomycine est limitée aux micro-organismes à Gram positif.

La vancomycine par voie intraveineuse est principalement utilisée pour traiter les infections graves induites par des micro-organismes résistants aux antibiotiques bêta-lactame, en particulier le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les *staphylocoques et les entérocoques à coagulase négative* (SCN), ce dernier étant souvent tolérant aux antibiotiques β -lactames.

Elle est également utilisée chez les patients allergiques aux pénicillines et aux céphalosporines. La vancomycine est également administrée par voie orale pour traiter une infection par *Clostridium difficile* (ICD).

Cependant, les augmentations des taux d'hétérorésistance et de tolérance à la vancomycine, ainsi que ses lacunes **pharmacodynamiques** (c'est-à-dire la lenteur de son activité bactéricide, la variabilité de sa pénétration dans les tissus) et **cliniques** (des échecs cliniques ont été rapportés chez des patients souffrant d'infections invasives causées par *Staphylococcus aureus* avec une CMI supérieure à 1 $\mu\text{g/mL}$) ont remis en question le rôle actuel de la vancomycine dans le traitement de ces infections.

On décrit à la vancomycine deux types de résistances :

2.1. 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/1. - *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/1. Ce phénotype de résistance est appelé « VanC ». [52]

2.2. Resistance Acquisse

2.2.1. 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 6).

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,

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. [16]

TABLEAU 6 : phénotypes de résistance à la vancomycine retrouvés chez les Entérocoques.

Phénotype	Résistance acquise								Résistance intrinsèque
	VanA	VanB ^c	VanD ^c	VanE	VanG ^c	VanL	VanM	VanN	VanC ^c
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

2.2.2. 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).[53]

TOXICITE DE LA VANCOMYCINE

I. Généralités

La vancomycine est largement utilisée dans les unités de soins intensifs (USI) pour le traitement des infections hospitalières et des bactériémie, pneumonie, endocardite, ostéomyélite, abcès des tissus mous.

Mais ce médicament n'est pas un premier choix en raison de ses effets indésirables tels que l'hypotension et la tachycardie, la phlébite, la néphrotoxicité, l'ototoxicité et des réactions d'hypersensibilité, frissons, exanthème et fièvre

L'utilisation de mauvaises doses et de thérapies prolongées augmentent le risque de toxicité, ce qui entraîne des effets néfastes dont la néphrotoxicité et l'ototoxicité.[54] ; ces derniers ont toujours été considérées comme des complications rares de la monothérapie à la vancomycine. Les rapports actuels ont établi un lien entre les stratégies de dosage agressif de la vancomycine et les risques remarquables de néphrotoxicité.

En outre, il est encore difficile d'établir des lignes directrices consensuelles internationales pour l'utilisation rationnelle de la vancomycine et l'on sait très peu de choses sur la sécurité de ce médicament. Ainsi, la littérature fait état de l'utilisation de doses insuffisantes et d'un traitement à long terme, augmentant les risques de niveaux toxiques et l'apparition et l'aggravation d'effets indésirables. Les principaux effets indésirables de la vancomycine sont présentés ci-dessous.[54]

II. Effets indésirables de la vancomycine

1. Néphrotoxicité

Les antibiotiques glycopeptides comme la vancomycine sont largement connus comme des substances toxiques, et les indications pour leur utilisation doivent donc être très précises - normalement, les patients souffrant de maladies graves ou ceux qui présentent une réaction d'hypersensibilité aux antibiotiques bêta-lactamines sont éligibles à une thérapie avec cette classe de médicament . Des études récentes sur l'IRA liée à la vancomycine suggèrent fréquemment que l'augmentation de la quantité totale d'exposition au médicament, mesurée par la concentration plasmatique minimale, l'aire sous la courbe (AUC) ou la durée du traitement, est le principal facteur déterminant de la néphrotoxicité, Les premiers cas signalés de néphrotoxicité de la vancomycine étaient liés aux impuretés présentes dans le médicament. Avec l'amélioration de la production et l'élimination des impuretés des médicaments, les lésions rénales ont été attribuées à d'autres mécanismes. Mais ces mécanismes d'action ne sont pas clairement connus, des études montrent que la néphrotoxicité est présente chez 7 à 17 % des patients qui utilisent le médicament par voie intraveineuse dans le traitement des infections par *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM). [56]

D'autres facteurs de risque sont l'insuffisance rénale préexistante, l'administration simultanée d'agents néphrotoxiques et l'utilisation du médicament dans des populations à haut risque, y compris les personnes obèses, et dans le traitement d'infections viscérales profondes.[55]

L'utilisation de la vancomycine est souvent associée à une néphrotoxicité.

On ne sait pas encore dans quelle mesure la vancomycine en est directement responsable, car divers risques potentiels de lésions rénales aiguës coexistent régulièrement.

Le pourcentage du débit cardiaque des reins est d'environ 20-25%. Cela représente 1.100 ml/min, qui sont nécessaires à la régulation des fluides et des solutés de l'organisme.

Les Vancomycines sont largement connues comme des substances toxiques, normalement les patients souffrant de maladies graves ou ceux qui présentent une réaction d'hypersensibilité aux antibiotiques bêtalactamines sont autorisés à suivre une thérapie avec cette classe de médicaments

Il est essentiel d'identifier les lésions rénales dans de tels cas lorsque la fonction rénale s'améliore après l'arrêt de l'utilisation du médicament. Mais si l'administration se poursuit, les reins sont

fortement affectés et peuvent subir des dommages irréversibles, principalement chez les personnes âgées.

Il est important de souligner que l'augmentation des cas de SARM résistant à la vancomycine incite les cliniciens à prescrire des doses de vancomycine (15-20 mg/ml). Les doses élevées du médicament sont associées à un risque élevé de néphrotoxicité. Cependant, dans de nombreux cas, ce risque est lié à des traitements longs ou périodiques, à des patients ayant reçu un traitement connexe à base d'aminoglycosides, ou encore à des patients souffrant d'un dysfonctionnement .[54]

Les données cliniques ont permis d'identifier les facteurs qui augmentent la probabilité de néphrotoxicité. Il s'agit notamment de

- Utilisation d'autres médicaments néphrotoxiques,
- Utilisation de doses plus élevées (par exemple, 4 g/j)
- Durée totale du traitement ; du type de perfusion
- Gravité de la maladie
- Antécédents d'insuffisance rénale et de l'obésité.[56]

1.1. Divers mécanismes néphrotoxiques

En 2009, la concentration thérapeutique de vancomycine dans les infections graves a été recommandée à 15-20 µg/ml, mais cela a malheureusement conduit à une augmentation de l'incidence de l'insuffisance rénale aiguë (IRA). L'incidence de la néphrotoxicité atteint 30 % chez les patients gravement malades. [56]

Le mécanisme de la néphrotoxicité de la vancomycine est assez complexe et n'est pas encore totalement compris. Il est certain que l'effet toxique du médicament est principalement dû à son accumulation intracellulaire.

L'afflux bidirectionnel de la vancomycine dans le cytoplasme des cellules épithéliales tubulaires conduit à son accumulation. Le premier mécanisme de néphrotoxicité implique une nécrose tubulaire aiguë (NTA) causée par l'afflux du médicament à partir des surfaces apicale et basolatérale et son accumulation dans les lysosomes.

1.1.1 Le stress oxydatif :

C'est l'un des principaux mécanismes de dommages intracellulaires.

La vancomycine augmente la consommation d'oxygène en stimulant la phosphorylation oxydative dans les mitochondries. La vancomycine stimule la phosphorylation oxydative, mesurée par une augmentation de la consommation d'oxygène et une augmentation des concentrations d'ATP, qui génèrent des radicaux libres par le biais de la formation d'un complexe de fer. Les radicaux libres induisent une peroxydation des lipides entraînant une dépolarisation de la membrane mitochondriale et la libération de cytochrome C avec l'activation des caspases conduisant à l'apoptose.

L'augmentation de la consommation d'oxygène favorise la production de ROS (espèces réactives de l'oxygène produites par les mitochondries).

les reins de rats sous vancomycine contenaient des niveaux accrus de malonyldialdéhyde, un composé produit par l'oxydation des lipides, et des concentrations réduites d'enzymes antioxydantes telles que la glutathion peroxydase et la superoxyde dismutase[58]. Les ROS provoquent une dépolarisation de la membrane mitochondriale avec la libération de cytochrome C, qui stimule la chaîne des caspases conduisant à l'apoptose de la cellule[59]. Les ROS endommagent la chaîne d'ADN, ce qui stimule l'enzyme de réparation PARP-1

En tant que substrat pour la réparation de l'ADN, l'enzyme utilise le NAD⁺, ce qui entraîne une consommation d'ATP pour la régénération du NAD⁺. Un grand nombre de défauts de la chaîne d'ADN entraînent une diminution des niveaux de NAD⁺/ATP et la mort cellulaire.

1.1.2. L'autophagie

Un autre mécanisme responsable des lésions implique **l'autophagie**, un processus de dégradation médié par les lysosomes au cours duquel la cellule consomme ses propres constituants afin de maintenir l'homéostasie ou en réponse au stress. Il s'agit d'un mécanisme adaptatif d'adaptation destiné à assurer la survie de la cellule. Cependant, une autophagie trop massive, ou dépassant un certain niveau de régulation, conduit à la mort cellulaire.[59]

Un auteur a expérimenté sur des souris invalidées pour le gène codant pour Atg7, une protéine liée à l'autophagie tubulaire, chez lesquelles la vancomycine ne présentait pas de néphrotoxicité. L'Atg7 provoque l'apoptose des cellules épithéliales tubulaires par l'intermédiaire de la protéine kinase C de type delta (PKC-delta). L'apoptose cellulaire induite par la vancomycine augmente si elle est

accompagnée de rapamycine, un inhibiteur du Mtor (une enzyme qui régule la prolifération cellulaire), et diminue en présence de chloroquine, un inhibiteur de l'autophagie.

1.1.3. La Néphrite Tubulo-Interstitielle Aiguë (NTIA)

Un autre mécanisme à l'origine de l'IRA est la **néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTIA)** d'origine médicamenteuse. Il s'agit d'un phénomène rare.

Elle se présente en suivant un mécanisme typique - la réaction d'hypersensibilité de type IV. Les biopsies rénales montrent des infiltrations d'éosinophiles, de plasmocytes, de lymphocytes et de macrophages.[61] Un autre mécanisme responsable des lésions implique la formation de plâtres qui provoquent une l'obstruction tubulaire. L'uromoduline, une protéine produite par l'épithélium tubulaire, interagit avec la vancomycine, ce qui provoque une obstruction tubulaire. avec la vancomycine, ce qui entraîne la formation d'amas obstructifs et de nécroses et d'inflammations tubulaires nécrose et l'inflammation tubulaires[62]

La formation de coulées est favorisée par des niveaux urinaires élevés du médicament et un pH faible.[63]

2. Ototoxicité

L'ototoxicité est un effet indésirable rarement signalé de la vancomycine et n'a pas été révélée aussi rapidement, bien que des lésions vestibulaires et/ou cochléaires associées à des acouphènes et à une perte auditive neurosensorielle aient été décrites chez l'homme après l'administration de vancomycine.

L'ototoxicité peut être un effet secondaire temporaire ou permanent du traitement par la vancomycine et est associée à des taux sériques élevés. Les symptômes disparaissent généralement après la réduction de la dose ou l'arrêt de la vancomycine.

En cas de faible risque d'ototoxicité de la vancomycine, il est suggéré d'arrêter la vancomycine chez les patients présentant des signes d'ototoxicité, notamment des acouphènes, une perte d'équilibre ou une perte d'audition.

La littérature révèle un nombre considérable de cas de perte auditive liés à l'utilisation de la vancomycine.

Le mécanisme est basé sur les dommages directs causés par le médicament à la branche auditive du huitième nerf crânien.

Dans certains cas, les dommages sont irréversibles, ce qui est dû aux concentrations élevées du médicament dans le plasma (60 à 100 µ/ml).

Dans de nombreux cas, les patients présentent déjà un dysfonctionnement rénal ou une perte auditive, et ils étaient traités avec d'autres médicaments otoxiques.

Par conséquent, l'utilisation de la vancomycine doit être évitée chez les patients souffrant d'une perte auditive.

Les vertiges, les étourdissements et les acouphènes sont des effets secondaires rarement signalés, mais les acouphènes peuvent être un symptôme précédant la perte auditive, ce qui exige l'arrêt rapide de l'administration du médicament.[54]

3. Réaction d'hypersensibilité

Les antimicrobiens et les anticonvulsivants sont les médicaments les plus fréquemment associés à des réactions d'hypersensibilité. Cependant, tous les médicaments sont potentiellement capables de provoquer de tels effets.

Ces réactions peuvent être déclenchées par des mécanismes immunitaires ou non immunitaires, et les manifestations cutanées constituent l'une des principales altérations.

Elles sont qualifiées de graves lorsque les lésions cutanées sont étendues ou lorsqu'elles affectent plusieurs organes. Syndrome d'hypersensibilité aux médicaments.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et la pustulose exanthématique aiguë figurent parmi les causes les plus graves.

L'urticaire, la dermatite exfoliative, les éruptions maculaires, l'éosinophilie, la vascularite, l'anaphylaxie transitoire et, occasionnellement, le collapsus vasculaire ont été rapportés comme des réactions induites par la vancomycine.

Le médicament a également été associé au syndrome de Stevens-Johnson chez au moins un patient.

Néanmoins, les manifestations les plus courantes sont les éruptions cutanées maculaires et l'anaphylaxie, y compris l'hypotension, la dyspnée, l'urticaire ou les démangeaisons. F. R. Bruniera, F.M. Ferreira, L.R.M. Saviolli, M.R. Bacci, D. Feder, et al. Les éruptions cutanées, comme l'exanthème maculopapuleux, se caractérisent par des lésions étendues, prurigineuses ou non, qui peuvent apparaître sur le tronc et les membres supérieurs. Ces éruptions tendent à disparaître dans les 7 à 10 jours suivant la suspension du médicament.

L'urticaire survient généralement dans les 7 à 14 jours suivant l'exposition au médicament et se caractérise par des lésions érythémateuses et urticantes de courte durée. Cependant, le derme profond

et les tissus sous-cutanés peuvent être affectés dans certains cas, et dans les cas graves, ils sont associés à l'anaphylaxie.

Globalement, l'anaphylaxie causée par des médicaments est responsable d'environ 13 à 20 % du total des cas. Il s'agit d'un cas potentiellement grave déclenché par des réactions médiées par les immunoglobulines E (IgE), caractérisant le mécanisme d'hypersensibilité de type 1. Il s'agit d'un état allergique dans lequel le débit cardiaque et la pression artérielle sont altérés.

Le principal effet est lié à l'histamine et à d'autres médiateurs inflammatoires libérés par les basophiles et les mastocytes, qui provoquent une vasodilatation, une bronchoconstriction, une augmentation de la perméabilité capillaire, une activation du système nerveux autonome et une hypersensibilité des muqueuses et l'hypersécrétion des muqueuses.

Il est donc nécessaire d'être conscient des cas les plus graves, comme l'hypotension, les spasmes bronchiques ou l'œdème laryngé.[54]

III. Les contre-indications

Bien que la vancomycine n'ait pas beaucoup de contre-indications, il y a quelques considérations cliniques importantes à garder à l'esprit pendant les soins aux patients.

1. Considérations gériatriques

Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une toxicité de la vancomycine lors d'une administration par voie intraveineuse en raison des modifications de la fonction rénale, du volume de distribution et de l'accumulation liées à l'âge. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une posologie plus prudente.[57]

2. Considérations relatives à la grossesse

Les gélules orales de vancomycine sont classées dans la catégorie B des médicaments utilisables pendant la grossesse. En revanche, la vancomycine injectable par voie intraveineuse est classée dans la catégorie C.

La vancomycine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si les avantages l'emportent sur les risques du médicament.

Si un traitement à la vancomycine est nécessaire, une surveillance étroite du sang maternel est recommandée afin de réduire le risque d'ototoxicité et de néphrotoxicité chez le fœtus.

Les études animales n'ont pas encore mis en évidence d'effets nocifs pour le fœtus de l'utilisation de la vancomycine par la mère. Cependant, la vancomycine traverse le placenta et des chercheurs l'ont détectée dans le sérum fœtal, le liquide amniotique et le sang du cordon ombilical.

Les patientes qui tombent enceintes [57] alors qu'elles prennent de la vancomycine doivent immédiatement contacter leur médecin.

En outre, il est essentiel de noter que les patientes enceintes peuvent avoir besoin de doses plus élevées de vancomycine pour atteindre des concentrations thérapeutiques en raison d'altérations de la pharmacocinétique, telles qu'une augmentation du volume de distribution et de la clairance plasmatique totale.[57]

3. Considérations relatives à l'allaitement

La vancomycine est excrétée dans le lait maternel après administration intraveineuse.

En comparaison, la vancomycine orale a une absorption systémique minimale et, par conséquent, une excrétion limitée dans le lait maternel.

Les mères qui allaitent et qui reçoivent de la vancomycine par voie intraveineuse doivent consulter leur médecin avant de poursuivre le traitement, car celui-ci peut affecter la santé de leur enfant.

Néanmoins, la vancomycine est recommandée pour traiter les infections à Clostridioides difficile chez les femmes qui allaitent. Il est recommandé d'évaluer soigneusement l'arrêt de l'allaitement avant d'instaurer un traitement à la vancomycine chez les femmes qui allaitent.[57]

4. Événements relatifs à la perfusion

Le médicament doit être perfusé lentement, à une vitesse maximale de 10 mg/minute, sur une période d'au moins 60 minutes, avec rotation des sites d'accès veineux.

Les effets indésirables sont donc évités, car une perfusion IV rapide peut provoquer des douleurs, des phlébites, des érythèmes, des urticaires, des bouffées vasomotrices, de l'hypotension,[54]

5. Insuffisance rénale

La réduction de la fonction rénale peut entraîner une accumulation de vancomycine dans l'organisme, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables.

Des ajustements posologiques sont nécessaires en cas d'insuffisance rénale. Une surveillance étroite des concentrations minimales de vancomycine est nécessaire pour tous les patients atteints d'insuffisance rénale.

Il convient de conseiller aux patients de contacter leur médecin s'ils présentent des symptômes d'insuffisance rénale, tels qu'une diminution du débit urinaire, un gonflement et des douleurs abdominales, car la vancomycine peut aggraver l'insuffisance rénale. [57]

IV. Interactions de la vancomycine

1. Interactions médicamenteuses

La vancomycine ne convient pas à tout le monde. En fonction des autres médicaments que vous prenez, vous pouvez être confronté à une interaction médicamenteuse.

Plusieurs interactions médicamenteuses avec la vancomycine sont légères ou mineures et doivent être surveillées par un médecin en cas de prise simultanée. Par exemple, la vancomycine peut avoir des effets néfastes sur les reins. Si vous prenez d'autres antibiotiques susceptibles de provoquer des lésions rénales, comme le cidofovir, vous devrez consulter régulièrement votre médecin pour éviter toute lésion importante.

La vancomycine, comme d'autres antibiotiques, réduit également l'efficacité des contraceptifs à base d'œstrogènes.

Elle peut également diminuer l'efficacité de certains vaccins vivants, comme le vaccin contre la typhoïde. Ceci est particulièrement important si votre patient voyage dans une région où il y a des cas actifs de typhoïde, attendez que le vaccin vivant ait produit une immunité complète avant de poursuivre le traitement à la vancomycine.

Certains médicaments, comme l'aspirine ou le naproxène, peuvent affecter le fonctionnement des reins. Ces médicaments sont couramment prescrits en cas de douleurs inflammatoires. Comme la vancomycine est éliminée par les reins, si elle est prise avec ces médicaments, elle n'est pas également éliminée du corps. Cela conduit à des concentrations de vancomycine dans le sang plus élevé que prévu. Il s'agit d'une interaction médicamenteuse mineure qui doit simplement être surveillée par un

Médicament combiné la vancomycine	L'effet :	Mécanisme de toxicité :
La pipéracilline-tazobactam (VPT)	<p>Néphrotoxicité : Des études récentes ont montré que le traitement VPT est associé à une multiplication par deux de l'incidence des lésions rénales aiguës (IRA).</p> <p>Dans une méta-analyse récente, 22,2 % des patients traités par VPT présentaient des lésions rénales aiguës [65]</p>	<p>La créatinine est sécrétée dans la lumière tubulaire, en partie par l'intermédiaire des transporteurs OAT1-OAT3 et OCT2-OCT3 (membrane basale) et des transporteurs MATE1- MATE2K (membrane apicale).</p> <p>La PT est un substrat plus puissant d'OAT1 et d'OAT3, limitant le passage de Cr dans la cellule tubulaire.</p> <p>In vivo, il a été démontré que la vancomycine réduit l'expression de l'ARNm associé à l'OAT1-OAT3 externe. [65]</p>

la gentamicine (GTM)	Bien que le VCM présente une faible néphrotoxicité lorsqu'il est administré seul, de nombreuses études ont montré que les lésions rénales étaient plus importantes avec l'association GTM-VCM qu'avec le GTM seul.[66]	Le VCM pénètre dans les cellules rénales par transport médié à travers la membrane basolatérale. Une voie différente de celle du GTM qui transporte à travers la membrane en brosse. L'aggravation des lésions rénales suggère une diffusion compétitive du GTM et du VCM dans les cellules rénales. La diffusion compétitive du GTM et du VCM dans les cortex lors de l'administration conjointe des deux médicaments et la lyse cellulaire est à l'origine de l'excrétion urinaire élevée. le volume de distribution est réduit de 2,5 fois lorsque le VCM a été administré en même temps que le GTM.[66]
Interaction 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[67]	
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.[67]	

médecin.[58]

Tableau7 : différentes interactions médicamenteuses avec la vancomycine :

PARTIE PRATIQUE

I- Introduction :

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) effectué se fonde sur la détermination des concentrations sanguines résiduelles et maximales de la vancomycine réalisée par une méthode immuno-enzymatique.

Après la réaction antigènes-anticorps, une réaction enzymatique avec un substrat approprié donne naissance à un produit portant le signal dont l'amplitude est proportionnelle à la quantité du marqueur enzymatique et à la durée d'incubation (Charrié et al., 2009).

II- Matériel et méthode :

II-1-1-Lieu de l'étude :

Ce travail s'est déroulé au Centre Hospitalo-Universitaire Benbadis de Constantine (CHUC).

Services cliniques : c'est une étude mono-centrique sur les patients hospitalisés au service de réanimation médicale, au service des brûlés, service de cardiologie ainsi que le service des maladies infectieuses du CHUC.

Laboratoire analytique : Laboratoire de Toxicologie du CHUC

II-1-2-Période de l'étude :

Un inventaire sur les registres ainsi que sur les fiches de renseignements a été réalisé sur la période allant de 2020 à 2023.

Cette étude s'est basée sur l'analyse des fiches de renseignements remplis par les cliniciens et sur les registres notifiant les résultats avec facteurs de biais.



CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
Dr BENBADIS CONSTANTINE
Laboratoire de toxicologie



DOSAGE DE LA VANCOMYCINE

Espace réservé au laboratoire

Date d'enregistrement :/...../.....

Numéro d'enregistrement :

Nom : Prénom : Age : Poids :
Service : Médecin prescripteur :

Justification du dosage : Adaptation de la posologie Effets indésirables
Echec thérapeutique Autre :

Date du début du traitement :/...../.....
Date du changement de la posologie :/...../.....

Posologie : Voie d'administration : IM Perfusion IV
Administration en : Dose Unique Journalière Doses Fractionnées

Date du prélèvement :/...../..... Heure du prélèvement :h.....min
Taux résiduel (Concentration min) (Prélèvement fait avant l'injection suivante)
Pic sérique (Concentration max) (Prélèvement fait 60 minutes après l'injection IM
Prélèvement fait 30 minutes après la fin de la perfusion IV)

Médicaments associés : Bêta Lactamines
Autres

Remarques :

*Le prélèvement doit être fait sur tube HÉPARINÉ.

*Le prélèvement doit être acheminé au laboratoire au MAXIMUM UNE HEURE (1H) après le prélèvement.

*Tous les renseignements sont à compléter impérativement.

Figure 16 : Fiche de renseignement utilisé

II-2- Matériel utilisé :

II-2-1- Appareillage : C'est un auto analyseur **SIEMENS Viva E (Réf :PN6002-380-410-41)** pour le dosage de la vancomycine VIVA E.

C'est un analyseur automatique basé sur la technique EMIT, utilisé en combinaison avec certains réactifs pour la mesure diagnostic in-vitro d'analytes dans les échantillons de sérum, de plasma, d'urine et des solutions aqueuses standards.



FIGURE 17: analyseur automatique SIEMENS Viva E

II-2-2- Réactifs utilisés :

La trousse Emit (Viva E) vancomycine2000 utilisé est fournie par les laboratoires SIEMENS elle comporte : Coffret réactif Emit vancomycine :(fig 2)

Réactif (A) antigène marqué par l'Enzyme G6p-DH(3ml).

Réactif (B) Anticorps /substrat(3ml).

Calibreurs du vancomycine Emit : six flacons de 1ml à 0 ;5 ;10 ;20 ;30 ;50 μ g /ml. (fig 3)

Contrôles : Contient 3 niveaux de contrôle.

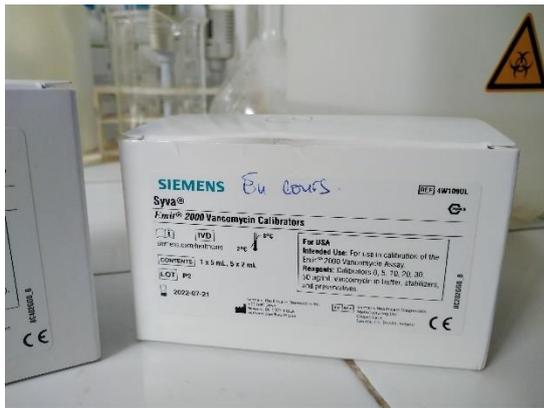


figure 18 : Calibreur de la vancomycine

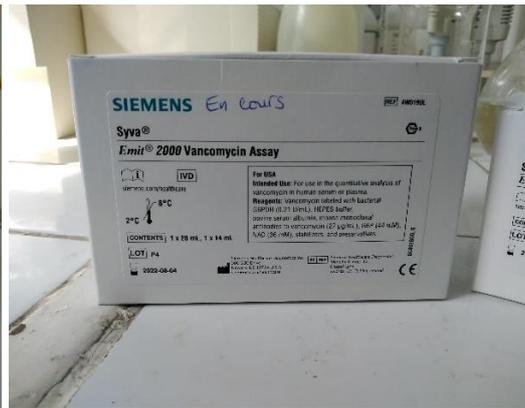


figure 19 : réactifs de la vancomycine

III. Principe de la méthode :

Le dosage de la vancomycine est réalisé par une technique immuno-enzymatique en phase homogène. C'est la technique EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) qui fait partie des méthodes photométriques d'absorption Décrite pour la première fois en 1972, des tests pour la détection de certaines drogues urinaires étaient commercialisés dès l'année suivante sous la marque EMIT®³. Le lysozyme était la première enzyme utilisée, d'autres enzymes ont été aussi décrites comme l'amylase, la phospholipase C, la malate déshydrogénase et la dextranase mais l'enzyme actuellement utilisée pour les dosages EMIT® est la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH)³. L'utilisation de la G-6-PDH bactérienne (coenzyme de NAD) évite l'interférence de G-6-PDH endogène qui exige le NADP comme cofacteur. Le principe est schématisé ci-après (figure 19)

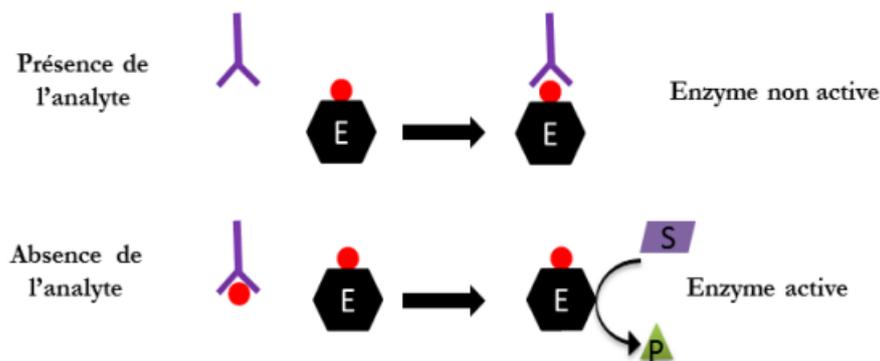


Figure 20 : Principe de dosage par la technique EMIT®

La liaison de l'analyte marqué à l'anticorps masque le site actif de l'enzyme qui ne peut alors agir sur le substrat. La quantité d'enzyme active correspondant au signal mesuré, augmente avec la concentration de l'analyte [3]

Le dosage est basé sur la compétition entre la substance présente dans l'échantillon biologique et la substance marquée à l'enzyme (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.

Lors de la phase terminale d'un enzymoimmunos dosage, la réaction enzymatique provoque la transformation d'un substrat chromogène (ou co-substrat absorbant : NAD^+ , NADP^+) en un produit qui absorbe dans le domaine UV-visible. La mesure d'absorption est basée sur la loi de Beer-Lambert³.

L'enzymes utilisées comme marqueurs c'est glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6p-DH)

Cette méthode présente comme Avantages :

- Sensibilité notamment grâce au phénomène d'amplification de signal.
- Spécificité vis-à-vis du substrat et la réaction chimique de sa transformation
- Accessibilité pour l'ensemble des biologistes - Durée de validité des trousse relativement longue (1 an)

Et comme Inconvénients :

- Sensibilité des réactions enzymatiques aux conditions expérimentales : temps, température, pH et parfois la lumière.

IV- Echantillonnage :

Les échantillons sont sous forme de sérum plasmatique, appartenant à des Patients hospitalisés des deux sexes, admis aux différents services du CHU de Constantine, et traité par la vancomycine.

- Les services : Six au total
 - ✚ Réanimation médicale
 - ✚ Cardiologie
 - ✚ Pédiatrie B
 - ✚ Service des brûlés
 - ✚ Maladies infectieuses
 - ✚ Les urgences médicales
- Le nombre de malade suivi : 28 cas
- Les prélèvements sont réalisés sur des tubes hépariné

V.Résultats et discussions :

Suite a l'étude des fiches de renseignements les différents paramètres recueillies sont rassemblés dans le tableau 8.

Ces critères nous permettent de faire les différentes relations statistiques par services, sexe, Age, poids et par pathologies.

Tableau 8 : Données des patients sous vancomycine

N°	Service	Sexe	Âge	Poids	Pathologies
1	Cardio	M	46 Ans	62	Endocardite
2	Brulés	M	30 Ans	58	Brulure
3	Rea.Med	M	66 Ans	51	Endocardite
4	Rea.Med	M	2,5 Ans	12	Noyade
5	Cardio	M	66 Ans	54	Endocardite
6	Rea.Med	F	69 Ans	60	Hématome intra – parenchymateux
7	Cardio	M	55 Ans	41	Endocardite
8	Rea.Med	M	63 Ans	47	Pneumopathie d'inhalation
9	Urg.Med	M	72 Ans	42	infections
10	Rea.Med	F	56 Ans	37	IRC
11	Péd B	F	14 Ans	31	IRC
12	Rea.Med	M	58Ans	49	Réa
13	Rea.Med	F	57 Ans	40	IRC
14	Rea.Med	F	46 Ans	52	Infections
15	Rea.Med	M	30 Ans	55	Brulure
16	Cardio	M	66 Ans	50	Endocardite
17	Urg.Med	M	2,5 Ans	15	IRC
18	Urg.Med	F	66 Ans	43	infections
19	Cardio	F	69 Ans	64	Endocardite
20	Urg.Med	M	72 Ans	59	IRC
21	Rea.Med	F	63 Ans	44	Endocardite
22	Urg.Med	M	55 Ans	57	IRC
23	Rea.Med	M	56 Ans	49	infections
24	Rea.Med	M	14 Ans	32	Brulure
25	Cardio	M	58Ans	47	Endocardite
26	Rea.Med	M	57 Ans	41	infections
27	Rea.Med	F	23 Ans	48	Brulure
28	Rea.Med	F	7 Ans	31	Brulure

L'étude par sex-ratio a donné 1,8 comme l'indique (la figure 21) qui présente la répartition des malades sous traitement de vancomycine selon les sexe, avec un pourcentage de 64% d'homme et 36% de femme.

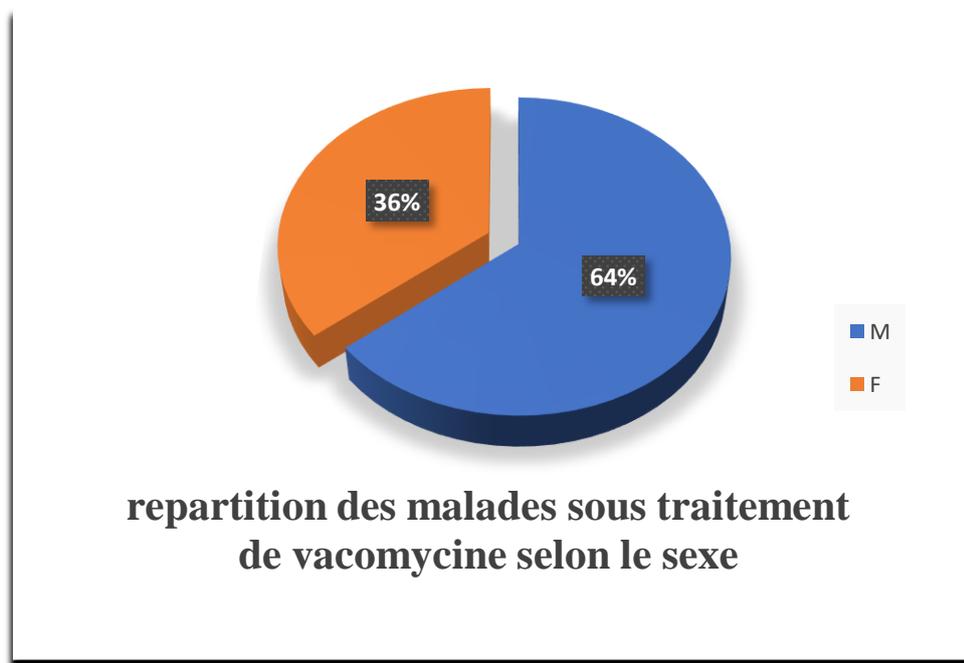


Figure 21 : répartition des malades sous traitement de la vancomycine selon le sexe

La figure suivante représente la répartition des malades sous la vancomycine selon les tranches d'âge qui a révélé que c'est la population de plus de 40ans qui est traité par la vancomycine avec un pourcentage de 71%, ceci est peut-être en relation avec le type de pathologies.

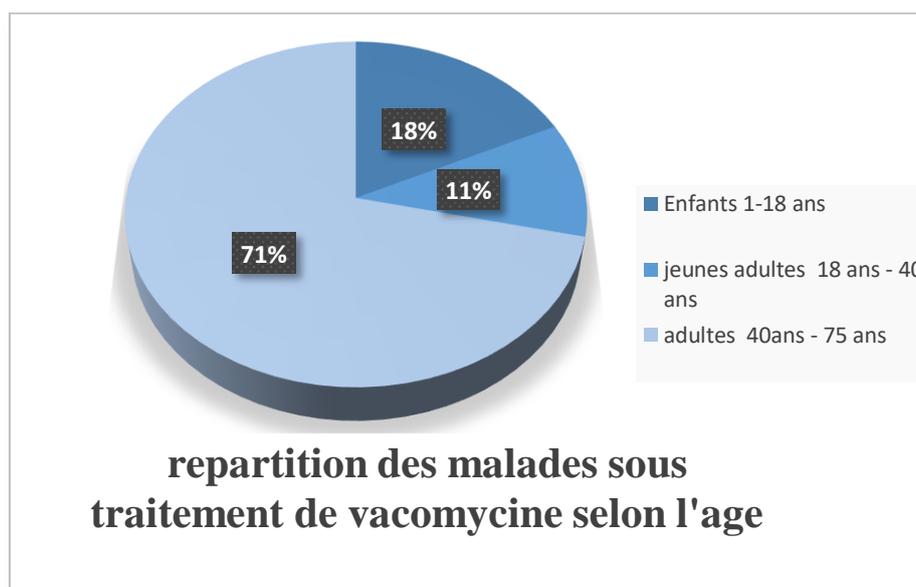


Figure 22 : répartition des malades sous traitement de vancomycine selon l'âge

La figure 23 présente la répartition des malades sous vancomycine selon les pathologies a révélé que L'utilisation de la vancomycine en médecine est plus appropriée selon les cliniciens pour les pathologies suivante :

Les endocardites avec un pourcentage de **29%**, insuffisance rénale **21%**, brulure **18%**, d'autres infections **18%**.

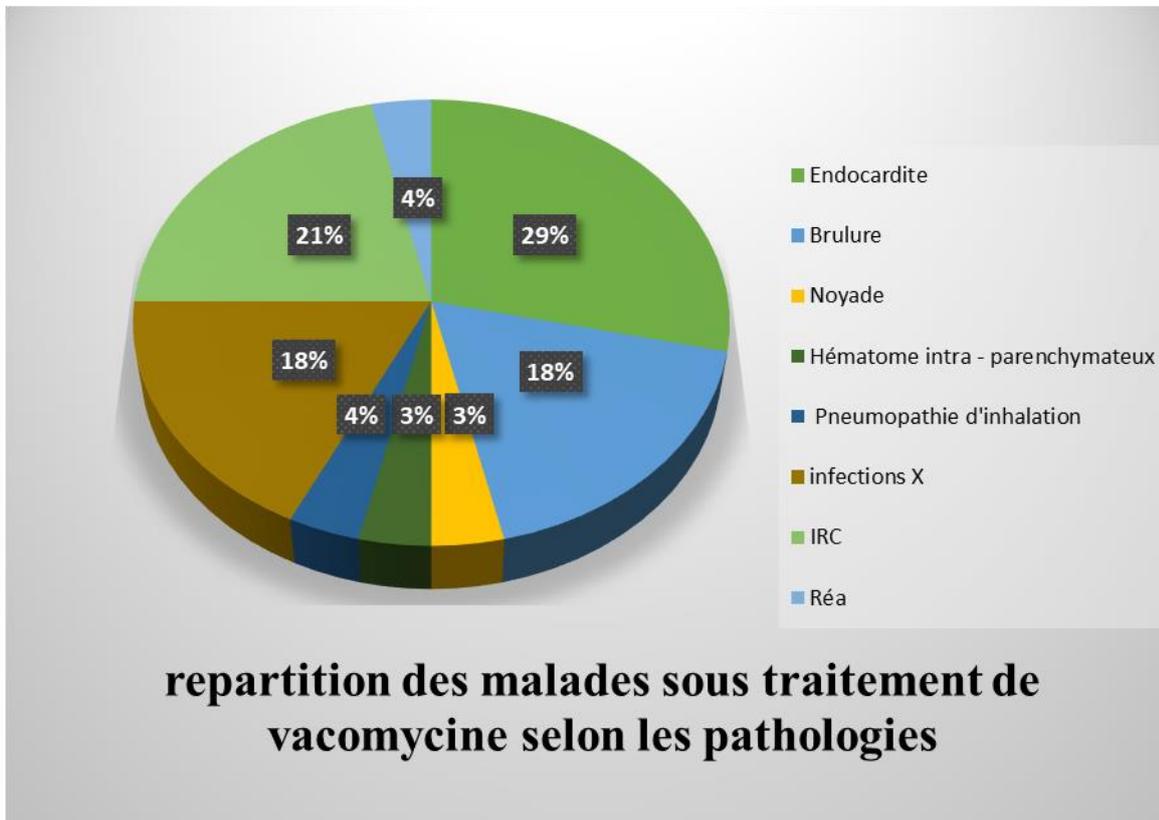


Figure 23 : répartition des malades sous traitement de vancomycine selon les pathologies.

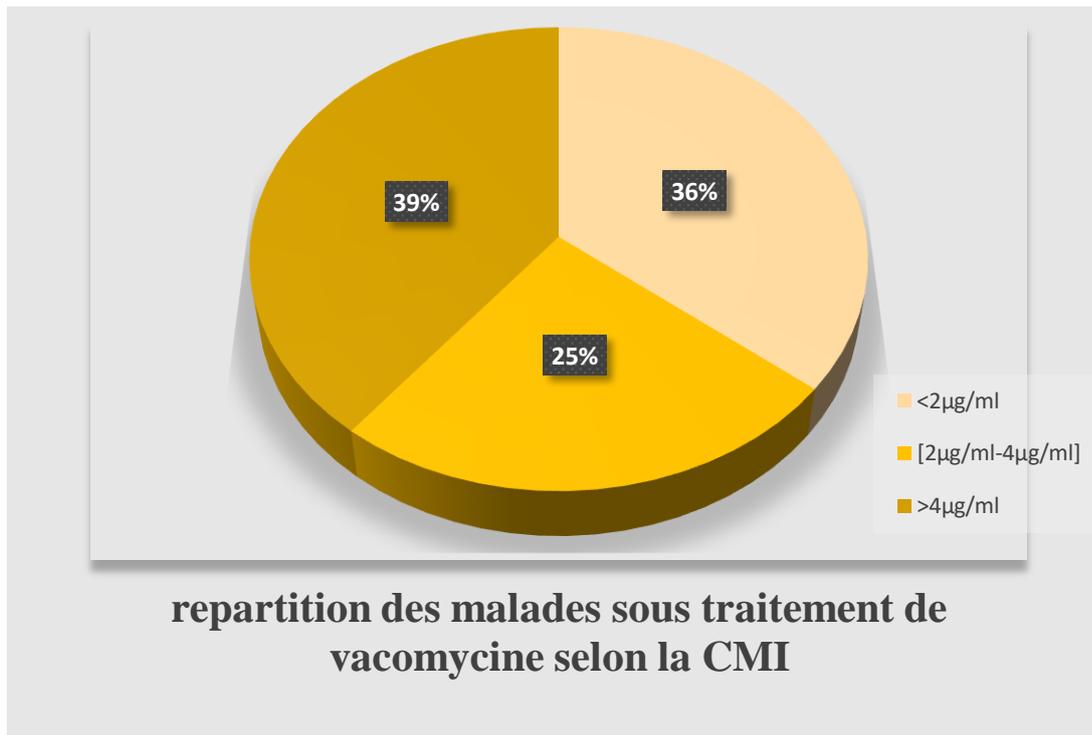


Figure 24 : répartition des malades sous vancomycine selon la CMI

Après dosage des concentration plasmatiques des différents patients on a constaté que la relation entre ces dernières et les réponses (inefficacité, efficacité thérapeutique, résistance bactérienne probable et risque toxique a donné lieu aux résultats suivants selon les normes

- $C_{\max} < 10 \mu\text{g/ml}$: concentration inefficace et résistance bactérienne : 05patients
- $10 < C_{\max} < 15 \mu\text{g/ml}$ concentration suffisante en cas d'infection sévère 07patients
- $15 < C_{\max} < 20 \mu\text{g/ml}$ concentration optimale en cas d'infection sévère
- $C_{\max} > 20 \mu\text{g/ml}$ concentration toxique 14 patients.

Sur le plan bibliographique le seuille de néphrotoxicité est de $28 \mu\text{g/ml}$ d'où 12 patients sur 28. (Tableau IX)

Le tableau IX présente la relation entre les doses quotidiennes des patients sous vancomycine et la concentration plasmatique maximale.

Tableau 9 : relation doses quotidienne/concentration plasmatique maximale.

N°	Dose quotidienne	Cmax
1	1,23 g	<2µg/ml
2	2g	4,1µg/ml
3	1,23 g	32,3µg/ml
4	2,8mg	21,8µg/ml
5	2g	45,5µg/ml
6	0,45 g	<2µg/ml
7	1,5 g	42,4µg/ml
8	1,5 g	28,9µg/ml
9	1,5 g	14,9 µg/ml
10	1,29 g	48µg/ml
11	1,0 g	35µg/ml
12	1,30 g	14,8 µg/ml
13	2 g	46,5 µg/ml
14	0,45 g	3 µg/ml
15	1,3 g	12,6 µg/ml
16	1,5 g	19,8 µg/ml
17	3 mg	25,6 µg/ml
18	1,9 g	30,5 µg/ml
19	1,23 g	11,7 µg/ml
20	0,8 g	<2µg/ml
21	1,5 g	13,3 µg/ml
22	1,0g	11,8 µg/ml
23	1,9 g	48,9 µg/ml
24	1,5 g	68 µg/ml
25	2 g	46 µg/ml
26	2 g	57 µg/ml
27	1,23 g	14,1 µg/ml
28	0,8 g	20,8 µg/ml

Afin de juger de l'efficacité du traitement, il aurait été souhaitable de faire la relation entre Cmax et la CMI selon la relation : $c_{max}/CMI=8-10$ (tableau 10)

En tenant compte du rapport minima (8) le nombre d'efficacité théorique est de 68%

En tenant compte du rapport maxima 10 le nombre d'efficacité théorique est de 71%

Tableau 10 : relation entre Cmax et CMI

N°	Cmax	CMI
1	<2µg/ml	[0,2µg/ml-0,25 µg-ml]
2	4,1µg/ml	[0,41µg-ml/0,52 µg/ml]
3	32,3µg/ml	[4,03µg/ml -3,23µg/ml]
4	21,8µg/ml	[2,18µg/ml -2,72µg/ml]
5	45,5µg/ml	[4,55µg/ml -5,68µg/ml]
6	<2µg/ml	[0,2µg/ml-0,25 µg-ml]
7	42,4µg/ml	[4,24µg/ml -5,3µg/ml]
8	28,9µg/ml	[2,89µg/ml -3,61µg/ml]
9	14,9 µg/ml	[1,49µg/ml -1,86µg/ml]
10	48µg/ml	[4,8µg/ml -6µg/ml]
11	35µg/ml	[3,5µg/ml -4,37µg/ml]
12	14,8 µg/ml	[1,48µg/ml -1,85µg/ml]
13	46,5 µg/ml	[4.65µg/ml -5,81µg/ml]
14	3 µg/ml	[0,3µg/ml-0,37 µg-ml]
15	12,6 µg/ml	[1,26µg/ml -1,57µg/ml]
16	19,8 µg/ml	[1,98µg/ml -2,47µg/ml]
17	25,6 µg/ml	[2,56µg/ml -3,2µg/ml]
18	30,5 µg/ml	[3,05µg/ml -3,81µg/ml]
19	11,7 µg/ml	[1,17µg/ml -1,46µg/ml]
20	<2µg/ml	[0,2µg/ml-0,25 µg-ml]
21	13,3 µg/ml	[1,33µg/ml -1,66µg/ml]
22	11,8 µg/ml	[1,18µg/ml -1,47µg/ml]
23	48,9 µg/ml	[4,89µg/ml -6,11µg/ml]
24	68 µg/ml	[6,8µg/ml -8,5µg/ml]
25	46 µg/ml	[4,6µg/ml -5,75µg/ml]
26	57 µg/ml	[5,7µg/ml -7,1µg/ml]
27	14,1 µg/ml	[1,41µg/ml -1,76µg/ml]
28	20,8 µg/ml	[2,08µg/ml -2,6µg/ml]

Une étude (par Levita K et al) de cohorte prospective de patients adultes infectés par le SARM a été réalisée pour déterminer la distribution de la CMI de la vancomycine et les résultats du traitement avec des doses différentes de vancomycine. Cette étude n'incluant que les patients n'ayant pas reçu d'agents néphrotoxiques concomitants,

la néphrotoxicité n'est apparue que chez 1 (2 %) des 44 patients ayant des concentrations minimales élevées (>20ug/ml) contre 0 des 44 patients ayant des concentrations minimales faible (<20ug/ml). Alors que dans notre étude la néphrotoxicité est plus élevée chez les patients ayant une Concentration minimale élevé, c'est peut-être dû aux agents néphrotoxiques concomitants vu que ce sont des malades vulnérables. [72]

Le tableau 11 présente la relation entre le poids et le dosage

Vue que l'évaluation du poids est presque impossible pour bien dosé la vancomycine on s'est rapproché le plus possible de la dose idéale En tenant compte de posologie administré par rapport a la posologie calculée selon la formule : $\text{poids dosage} = \text{poids idéal} + 0,4 \times \text{poid actuel} - \text{poids idéale}$

Tableau 11 : relation entre le poids et le dosage

N°	Âge	Dose quotidienne	Dose totale	DOSE idéale	Poids du patient(kg)
1	46 Ans	1,23 g	76,2	64,1	62
2	30 Ans	2g	170	64,3	58
3	66 Ans	1,23 g	62,73	64,2	51
4	2,5 Ans	2,8mg	33,6	21	12
5	66 Ans	2g	108	65,4	54
6	69 Ans	0,45 g	27	67,8	60
7	55 Ans	1,5 g	61,5	60,3	41
8	63 Ans	1,5 g	70,5	58,1	47
9	72 Ans	1,5 g	63	60,6	42
10	56 Ans	1,29 g	47,73	58,3	37
11	14 Ans	1,0 g	31	28,6	31
12	58Ans	1,30 g	63,7	63,4	49
13	57 Ans	2 g	80	59,8	40
14	46 Ans	0,45 g	23,4	60,1	52
15	30 Ans	1,3 g	72,8	58,3	55
16	66 Ans	1,5 g	75	63,8	50
17	2,5 Ans	3 mg	45	22,2	15
18	66 Ans	1,9 g	81,7	61	43
19	69 Ans	1,23 g	78,72	69,4	64
20	72 Ans	0,8 g	47,2	67,4	59
21	63 Ans	1,5 g	66	61,4	44
22	55 Ans	1,0g	57	65,4	57
23	56 Ans	1,9 g	93,1	63,4	49
24	14 Ans	1,5 g	57,6	29	32
25	58Ans	2 g	94	67	47
26	57 Ans	2 g	82	60,2	41
27	23 Ans	1,23 g	59,04	53,8	48
28	7 Ans	0,8 g	24,8	29,8	31

La figure 24 représente la répartition des doses de la vancomycine selon les poids des patients présentés préalablement dans le tableau précédant.

On constate que 75% sont en surdosage ce qui explique l'échec thérapeutique.

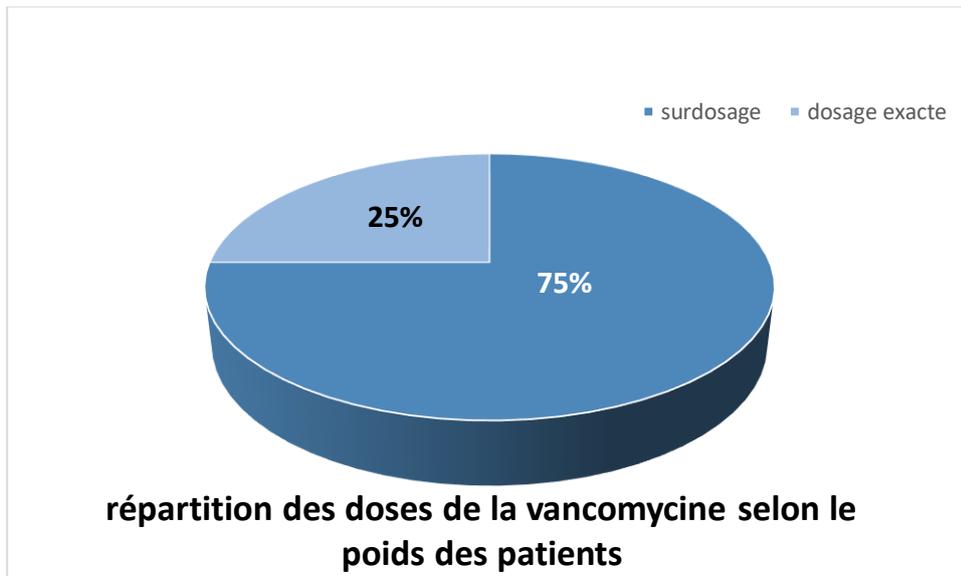


Figure 24 : répartition des doses de la vancomycine selon les poids des patients.

CONCLUSION :

La vancomycine est un antibiotique naturel de structure glycopeptidique proche de la teicoplanine par son mécanisme d'action et son spectre d'action. fréquemment utilisé dans les infections nosocomiales ; causés par les staphylocoques et les streptocoques, cet antibiotique est administré par perfusion continue ou discontinue. La vancomycine présente une action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire chez les bactéries. Son spectre comprend de nombreux pathogènes. il est utilisé essentiellement pour le traitement des infections sévères à bactéries multirésistantes. Seulement certaines souches de bactéries développent une résistance à la vancomycine rendant ce dernier inefficace. Cependant, les augmentations des taux d'hétérorésistance et de tolérance à la vancomycine, ainsi que ses lacunes pharmacodynamiques et cliniques. Son utilisation a été associée à une toxicité rénale les facteurs qui augmentent la probabilité de néphrotoxicité. Sont l'Utilisation d'autres médicaments néphrotoxiques, Utilisation de doses plus élevées Durée totale du traitement ; du type de perfusion, la Gravité de la maladie, Antécédents d'insuffisance rénale et de l'obésité et auditive fréquente, pour cela un suivi thérapeutique pharmacologique est fortement recommandé. Pour prévenir une éventuelle toxicité le mode continue a été établie une efficacité clinique, cette molécule a une néphrotoxicité concentration dépendante.

Cette étude vise une recherche bibliographique qui permet l'analyse de la pharmacocinétique, la résistance et la toxicité de la vancomycine, et une étude pratique permet une comparaison entre la posologie, l'âge, le poids et les concentrations plasmatiques.

Les résultats de notre étude ont montrés que la majorité des cas qui sont des patients lourds qu'on peut pas transmettre pour les peser, dont 64% d'eux sont des hommes et 36% sont des femmes, la plus part de ces patients ont plus de 40ans avec un pourcentage de 71%,at qui souffrent des maladies suivantes : Les endocardites avec un pourcentage de **29%**, insuffisance rénale **21%**, brulure **18%**, d'autres infections **18%**. Après dosage des concentration plasmatiques des différents patients on a constaté que la relation entre ces dernières et les réponses (inefficacité, efficacité thérapeutique, résistance bactérienne probable et risque toxique a donné lieu aux résultats suivants selon les normes $C_{max} > 20 \mu g/ml$ qui représentent une concentration toxique, cette dernière a été observée chez 14 patients. Afin de juger

de l'efficacité du traitement, la relation entre Cmax et la CMI a été réalisée selon la relation : $c_{max}/CMI=8-10$, le nombre d'efficacité théorique obtenu est entre [68% _71%], En tenant compte de la posologie administrée par rapport à la posologie calculée selon la formule : **$poids\ dosage=poids\ idéal+0,4\times poid\ actuel-poids\ idéale$** , on constate que **75%** des patients sont en surdosage de vancomycine à cause de la mauvaise évaluation des doses par rapport au poids vu qu'il s'agit des patients lourds qu'on ne peut pas transporter pour peser, c'est ce qui a causé des échecs thérapeutiques.

Annexes

Annexes 1 : Fiche de renseignement utilisé pour les patients traités par la vancomycine



CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
Dr BENBADIS CONSTANTINE
Laboratoire de toxicologie



DOSAGE DE LA VANCOMYCINE

Espace réservé au laboratoire

Date d'enregistrement :/...../.....

Numéro d'enregistrement :

Nom : Prénom : Age : Poids :
Service : Médecin prescripteur :

Justification du dosage : Adaptation de la posologie Effets indésirables
Echec thérapeutique Autre :

Date du début du traitement :/...../.....
Date du changement de la posologie :/...../.....

Posologie : Voie d'administration : IM Perfusion IV
Administration en : Dose Unique Journalière Doses Fractionnées

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

Taux résiduel (Concentration min) (Prélèvement fait avant l'injection suivante)
Pic sérique (Concentration max) (Prélèvement fait 60 minutes après l'injection IM
Prélèvement fait 30 minutes après la fin de la perfusion IV)

Médicaments associés : Bêta Lactamines
Autres

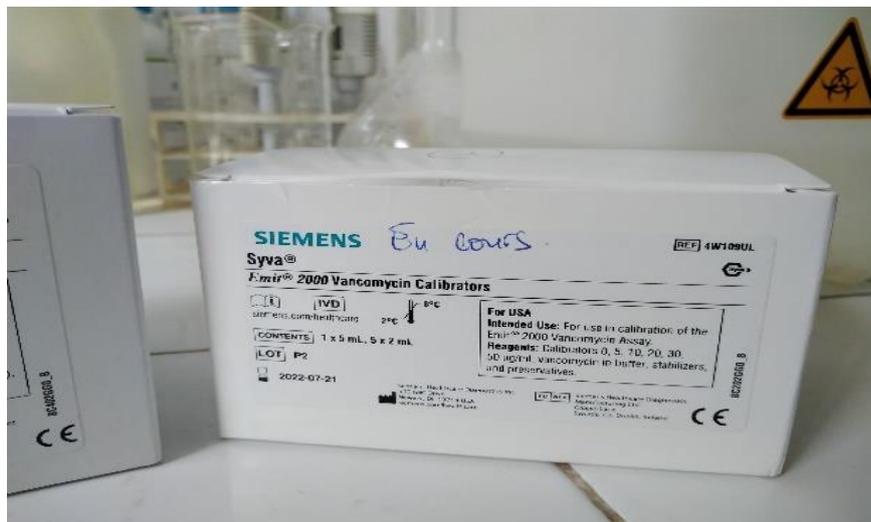
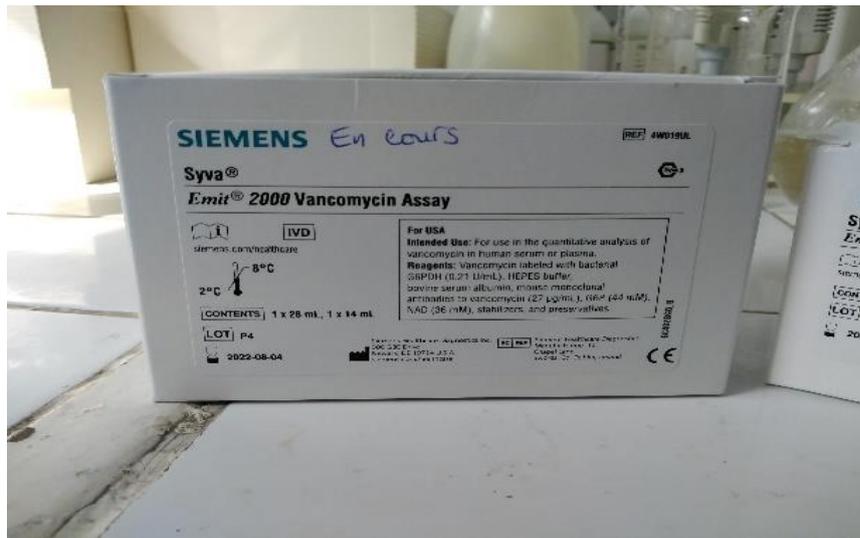
Remarques :

*Le prélèvement doit être fait sur tube HÉPARINÉ.

*Le prélèvement doit être acheminé au laboratoire au MAXIMUM UNE HEURE (1H) après le prélèvement.

*Tous les renseignements sont à compléter impérativement.

Annexes 2 : Calibreur et réactifs de la vancomycine dans la technique de dosage par EMIT



1. L'application d'un échantillon d'un [antigène](#) connu sur une surface, le plus souvent celle d'un puits d'une plaque de microtitration. L'antigène est fixé à la surface, de façon à le rendre immobile.
2. Le rinçage de la plaque avec un [détergent](#).
3. La saturation de la plaque en [protéines](#) non spécifiques, le plus souvent avec une solution de lait en poudre dégraissé suivi d'un rinçage au détergent.
4. Le recouvrement des puits (ou toute autre surface) par les échantillons de [sérum](#) à tester (ou tout autre échantillon), dont la concentration en [anticorps](#) est inconnue, et habituellement dilués dans le sérum d'une autre [espèce](#). L'utilisation de sérum d'une autre espèce empêche la liaison à l'antigène par des anticorps non spécifiques contenus dans le sang du patient.
5. Le rinçage de la plaque, de façon à retirer les anticorps non liés. Après rinçage, seuls les complexes antigène-anticorps demeurent attachés à la surface du puits.
6. L'ajout aux puits des anticorps secondaires qui se lieront à l'anticorps primaire, (il s'agit dans ce cas d'une [antiglobuline](#)). Ces anticorps secondaires sont couplés à l'enzyme modificateur de substrat qui permet de suivre l'évolution de la réaction.

7. Le second rinçage de la plaque, de sorte à éliminer les anticorps non liés.
8. L'application d'un substrat qui, s'il est converti par l'enzyme, émet un signal chromogénique ou fluorescent.
9. La quantification du résultat, à la vue ou, le plus souvent, par [spectrophotométrie](#) ou tout autre appareil d'optique.

Références bibliographiques

REFERENCES

- [1] F. B. Heifets Leonid, « Bactériologie de la Tuberculose », in *Tuberculose de Reichman et Hershfield*,
- [2] T. Nakatsuji *et al.*, « Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis », *Sci. Transl. Med.*, vol. 9, n° 378, p. eaah4680, févr. 2017, doi: 10.1126/scitranslmed.aah4680.
- [3] M. Sebald et D. Hauser, « Pasteur, oxygen and the anaerobes revisited », *Anaerobe*, vol. 1, n° 1, p. 11-16, févr. 1995, doi: 10.1016/s1075-9964(95)80353-x.
- [4] « Alexander Fleming Discovery and Development of Penicillin - Landmark », *American Chemical Society*.
<https://www.acs.org/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin.html> (consulté le 21 mai 2023).
- [5] K. Hede, « Antibiotic resistance: An infectious arms race », *Nature*, vol. 509, n° 7498, p. S2-3, mai 2014, doi: 10.1038/509S2a.
- [6] L. L. Ling *et al.*, « A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance », *Nature*, vol. 517, n° 7535, p. 455-459, janv. 2015, doi: 10.1038/nature14098.
- [7] Y. Imai *et al.*, « Author Correction: A new antibiotic selectively kills Gram-negative pathogens », *Nature*, vol. 580, n° 7802, Art. n° 7802, avr. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2z063-9.
- [8] E. Etebu et I. Ariekpar, « Antibiotics: Classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives ».
- [9] « Platensimycin is a selective FabF inhibitor with potent antibiotic properties | Nature ». <https://www.nature.com/articles/nature04784> (consulté le 21 mai 2023).
- [10] M. Pillon, « Ligands des ions fer(III) de structure pipérazinique : synthèse, étude physico-chimique et évaluation de leurs propriétés antibactériennes », These de doctorat, Amiens, 2014. Consulté le: 21 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2014AMIED005>
- [11] A. Parker et S. Gottesman, « Small RNA Regulation of TolC, the Outer Membrane Component of Bacterial Multidrug Transporters », *J. Bacteriol.*, vol. 198, n° 7, p. 1101-1113, mars 2016, doi: 10.1128/JB.00971-15.
- [12] G. Kapoor, S. Saigal, et A. Elongavan, « Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians », *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.*, vol. 33, n° 3, p. 300-305, 2017, doi: 10.4103/joacp.JOACP_349_15.
- [13] S. Kırmusaoğlu, *Antimicrobials, Antibiotic Resistance, Antibiofilm Strategies and Activity Methods*. 2019. doi: 10.5772/intechopen.78751.

- [14] A. Bryskier, « Microbial Efflux of Antibiotics and Inhibitors of Efflux Pumps », in *Antimicrobial Agents*, John Wiley & Sons, Ltd, 2005, p. 1055-1084. doi: 10.1128/9781555815929.ch41.
- [15] P.-A. Ashford et S. P. Bew, « Recent advances in the synthesis of new glycopeptide antibiotics », *Chem. Soc. Rev.*, vol. 41, n° 3, p. 957-978, janv. 2012, doi: 10.1039/C1CS15125H.
- [16] « Mesures de prévention et contrôle de l'entérocoque résistant à la vancomycine dans les milieux de soins aigus du Québec ».
- [17] P. E. Reynolds, « Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 8, n° 11, p. 943-950, nov. 1989, doi: 10.1007/BF01967563.
- [18] D. Kahne, R. Kerns, S. Fukuzawa, M. Ge, et C. Thompson, « Glycopeptide antibiotics, combinatorial libraries of glycopeptide antibiotics and methods of producing same », US6710168B1, 23 mars 2004 Consulté le: 20 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://patents.google.com/patent/US6710168B1/en>
- [19] M. J. O'Neil, *The Merck index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 14th ed. in Merck Index: Encyclopedia of Chemicals, Drugs & Biologicals. Whitehouse Station, N.J.: Merck, 2006. Consulté le: 20 mai 2023. [En ligne]. Disponible sur: http://bvbr.bib-bvb.de:8991/F?func=service&doc_library=BVB01&doc_number=014958470&line_number=0001&func_code=DB_RECORDS&service_type=MEDIA
- [20] K. Belahreche, « Le suivi thérapeutique de la vancomycine en milieu hospitalier ».
- [21] J. W. Cooper et A. H. Burfield, « Medication interventions for fall prevention in the older adult », *J. Am. Pharm. Assoc.*, vol. 49, n° 3, p. e70-e84, mai 2009, doi: 10.1331/JAPhA.2009.09044.
- [22] K. Skhirtladze *et al.*, « Impaired Target Site Penetration of Vancomycin in Diabetic Patients following Cardiac Surgery », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 50, n° 4, p. 1372-1375, avr. 2006, doi: 10.1128/aac.50.4.1372-1375.2006.
- [23] M. J. Rybak, « The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 42 Suppl 1, p. S35-39, janv. 2006, doi: 10.1086/491712.
- [24] S. Garazzino *et al.*, « Glycopeptide Bone Penetration in Patients with Septic Pseudoarthrosis of the Tibia », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 47, n° 12, p. 793-805, déc. 2008, doi: 10.2165/0003088-200847120-00004.
- [25] N. Desplaces, P. Mamoudy, F. Ducroquet, Ph. Larroutourou, et M. D. Kitzis, « Vancomycine en perfusion continue et infections ostéo-articulaires à staphylocoques multirésistants », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 27, p. 969-974, nov. 1997, doi: 10.1016/S0399-077X(97)80199-0.

- [26] J. W. Cooper et A. H. Burfield, « Medication interventions for fall prevention in the older adult », *J. Am. Pharm. Assoc.*, vol. 49, n° 3, p. e70-e84, mai 2009, doi: 10.1331/JAPhA.2009.09044.
- [27] P. Marquet, *Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments*. Paris: Elsevier, 2004.
- [28] « Le Therapeutic Drug Monitoring ».
- [29] « Notice patient - VANCOMYCINE VIATRIS 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion ou pour solution buvable - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69031610&typedoc=N> (consulté le 22 mai 2023).
- [30] M. T. Ghehi *et al.*, « Vancomycin Pharmacokinetic Parameters in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) », *Int. J. Hematol.-Oncol. Stem Cell Res.*, vol. 7, n° 4, p. 1-9, 2013.
- [31] « 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 - Recherche Google ». <https://www.google.com/search?q=Ana%C3%AFs+GLATARD%2C+Comparaison+de+diff%C3%A9rentes+formules+d%E2%80%99estimation+de+la+fonction+r%C3%A9nale+pour+la+pr%C3%A9diction+des+concentrations+de+vancomycine+en+g%C3%A9riatrie+par+une+approche+de&oq=Ana%C3%AFs+GLATARD%2C+Comparaison+de+diff%C3%A9rentes+formules+d%E2%80%99estimation+de+la+fonction+r%C3%A9nale+pour+la+pr%C3%A9diction+des+concentrations+de+vancomycine+en+g%C3%A9riatrie+par+une+approche+de&aqs=chrome.0.69i59.2616j0j4&sourceid=chrome&ie=UTF-8> (consulté le 20 mai 2023).
- [32] N. R. Cutler, P. K. Narang, L. J. Lesko, M. Ninos, et M. Power, « Vancomycin disposition: The importance of age », *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 36, n° 6, p. 803-810, 1984, doi: 10.1038/clpt.1984.260.
- [33] B. Rouveix, K. Lassoued, et B. Regnier, « [Beta lactam-induced neutropenia: toxic or immune mechanism?] », *Thérapie*, vol. 43, n° 6, p. 489-492, 1988.
- [34] R. C. Moellering Jr., D. J. Krogstad, et D. J. Greenblatt, « Pharmacokinetics of Vancomycin in Normal Subjects and in Patients with Reduced Renal Function », *Rev. Infect. Dis.*, vol. 3, n° Supplement_2, p. S230-S235, nov. 1981, doi: 10.1093/clinids/3.Supplement_2.S230.
- [35] B. A. Cunha, R. Quintiliani, J. M. Deglin, M. W. Izard, et C. H. Nightingale, « Pharmacokinetics of Vancomycin in Anuria », *Rev. Infect. Dis.*, vol. 3, n° Supplement_2, p. S269-S272, nov. 1981, doi: 10.1093/clinids/3.Supplement_2.S269.
- [36] « Vancomycine en dialyse péritonéale : considérations de pharmacologie clinique en thérapie - Edwin Lam, Yi Ting (Kayla) Lien, Water K Kraft, Beth Piraino, Valvanera Vozmediano, Stephan Schmidt, Jingjing Zhang, 2020 ». <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0896860819889774?journalCode=ptda> (consulté le 12 juin 2023).

- [37] « Élimination de la vancomycine pendant l'hémodialyse - Matzke - 1986 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library ».
<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.1986.201> (consulté le 12 juin 2023).
- [38] « Clinical review: Use of vancomycin in haemodialysis patients | Critical Care | Full Text ». <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc1516> (consulté le 12 juin 2023).
- [39] E. Dailly, R. Le Floch, G. Deslandes, M. Pannier, et P. Jolliet, « Influence of glomerular filtration rate on the clearance of vancomycin administered by continuous infusion in burn patients », *Int. J. Antimicrob. Agents*, vol. 31, n° 6, p. 537-539, juin 2008, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2008.02.008.
- [40] « Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibacterial drugs in the management of febrile neutropenia », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 8, n° 10, p. 612-620, oct. 2008, doi: 10.1016/S1473-3099(08)70228-7.
- [41] C. Hochart *et al.*, « Vancomycin serum concentration during febrile neutropenia in patients with acute myeloid leukemia », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 41, n° 12, p. 652-656, déc. 2011, doi: 10.1016/j.medmal.2011.09.014.
- [42] E. Grace, « Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 67, n° 6, p. 1305-1310, juin 2012, doi: 10.1093/jac/dks066.
- [43] N. Koyama, J. Inokoshi, et H. Tomoda, « Anti-infectious agents against MRSA », *Mol. Basel Switz.*, vol. 18, n° 1, p. 204-224, déc. 2012, doi: 10.3390/molecules18010204.
- [44] T. Lee, S. Pang, S. Abraham, et G. W. Coombs, « Antimicrobial-resistant CC17 *Enterococcus faecium*: The past, the present and the future », *J. Glob. Antimicrob. Resist.*, vol. 16, p. 36-47, mars 2019, doi: 10.1016/j.jgar.2018.08.016.
- [45] M. Bartoletti, M. Giannella, S. Tedeschi, et P. Viale, « Multidrug-Resistant Bacterial Infections in Solid Organ Transplant Candidates and Recipients », *Infect. Dis. Clin. North Am.*, vol. 32, n° 3, p. 551-580, sept. 2018, doi: 10.1016/j.idc.2018.04.004.
- [46] P. P. Courvalin, « LA RÉSISTANCE DES BACTÉRIES AUX ANTIBIOTIQUES : COMBINAISONS DE MÉCANISMES BICHIMIQUES ET GÉNÉTIQUES ».
- [47] G. D. Shockman et J. F. Barrett, « Structure, function, and assembly of cell walls of gram-positive bacteria », *Annu. Rev. Microbiol.*, vol. 37, p. 501-527, 1983, doi: 10.1146/annurev.mi.37.100183.002441.
- [48] J. A. Schouten *et al.*, « 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. Biosyst.*, vol. 2, n° 10, p. 484-491, 2006, doi: 10.1039/B607908C.
- [49] A. Casetta, E. Bingen, et N. Lambert-Zechovsky, « [Vancomycin in 1991: current status and perspectives] », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 39, n° 7, p. 700-708, sept. 1991.
- [50] D. Mengin-Lecreulx, L. Texier, M. Rousseau, et J. van Heijenoort, « The murG gene of *Escherichia coli* codes for the UDP-N-acetylglucosamine: N-acetylmuramyl-(pentapeptide)

pyrophosphoryl-undecaprenol N-acetylglucosamine transferase involved in the membrane steps of peptidoglycan synthesis », *J. Bacteriol.*, vol. 173, n° 15, p. 4625-4636, août 1991, doi: 10.1128/jb.173.15.4625-4636.1991.

[51] L. P. Knelson *et al.*, « A Comparison of Environmental Contamination by Patients Infected or Colonized with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* or Vancomycin-Resistant Enterococci: A Multicenter Study », *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 35, n° 7, p. 872-875, juill. 2014, doi: 10.1086/676861.

[52] « Antibiotiques : pharmacologie et thérapeutique GAUDY Catherine, BUXERAUD Jacques », *Librairie Lavoisier*. https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/antibiotiques-pharmacologie-et-therapeutique/gaudy/descriptif_2172980 (consulté le 20 mai 2023).

[53] P. C. Appelbaum, « The emergence of vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* », *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, vol. 12 Suppl 1, p. 16-23, mars 2006, doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01344.x.

[54] F. R. Bruniera *et al.*, « The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review », *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 19, n° 4, p. 694-700, févr. 2015.

[55] O. Bamgbola, « Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update », *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.*, vol. 7, n° 3, p. 136-147, juin 2016, doi: 10.1177/2042018816638223.

[56] « Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19586413/> (consulté le 22 mai 2023).

[57] G. M. Pais *et al.*, « Vancomycin-Induced Kidney Injury: Animal Models of Toxicodynamics, Mechanisms of Injury, Human Translation, and Potential Strategies for Prevention », *Pharmacotherapy*, vol. 40, n° 5, p. 438-454, mai 2020, doi: 10.1002/phar.2388.

[58] F. Nielsen, B. B. Mikkelsen, J. B. Nielsen, H. R. Andersen, et P. Grandjean, « Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors », *Clin. Chem.*, vol. 43, n° 7, p. 1209-1214, juill. 1997.

[59] F. Subhan, B. Aslam, F. Muhammad, M. N. Faisal, A. Hussain, et M. U. Bari, « The efficiency of *Cressa cretica* (Linn.) extract in attenuating vancomycin-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rabbits », *Comp. Clin. Pathol.*, vol. 30, n° 5, p. 829-839, oct. 2021, doi: 10.1007/s00580-021-03263-8.

[60] M. C. Maiuri, E. Zalckvar, A. Kimchi, et G. Kroemer, « Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis », *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, vol. 8, n° 9, Art. n° 9, sept. 2007, doi: 10.1038/nrm2239.

[61] N. L. Htike, J. Santoro, B. Gilbert, I. B. Efenbein, et G. Teehan, « Biopsy-proven vancomycin-associated interstitial nephritis and acute tubular necrosis », *Clin. Exp. Nephrol.*, vol. 16, n° 2, p. 320-324, avr. 2012, doi: 10.1007/s10157-011-0559-1.

[62] O. Devuyst, E. Olinger, et L. Rampoldi, « Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders », *Nat. Rev. Nephrol.*, vol. 13, n° 9, p. 525-544, sept. 2017, doi: 10.1038/nrneph.2017.101.

- [63] L. da S. Chagas *et al.*, « Environmental Signals on Microglial Function during Brain Development, Neuroplasticity, and Disease », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n° 6, Art. n° 6, janv. 2020, doi: 10.3390/ijms21062111.
- [64] « The use of vancomycin with its therapeutic and adverse effects: a review - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25753888/> (consulté le 22 mai 2023).
- [65] M. Blair, J.-M. Côté, A. Cotter, B. Lynch, L. Redahan, et P. T. Murray, « Nephrotoxicity from Vancomycin Combined with Piperacillin-Tazobactam: A Comprehensive Review », *Am. J. Nephrol.*, vol. 52, n° 2, p. 85-97, 2021, doi: 10.1159/000513742.
- [66] F. Ibrahim *et al.*, « Toxicity Profile and Pharmacokinetic Study of Antibiotic Mixtures, Gentamicin and Vancomycin, in Rat Plasma by Ecofriendly Liquid Chromatography Coupled Tandem Mass Spectrometry », *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 33, n° 10, p. 2647-2658, oct. 2020, doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00285.
- [67] F. Lebreton *et al.*, « D-Ala-D-Ser VanN-type transferable vancomycin resistance in *Enterococcus faecium* », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 55, n° 10, p. 4606-4612, 2011.
- [68] T. Bauters, B. Claus, P. Schelstraete, H. Robays, Y. Benoit, et C. Dhooge, « Vancomycin-induced red man syndrome in pediatric oncology: still an issue? », *Int. J. Clin. Pharm.*, vol. 34, n° 1, p. 13-16, févr. 2012, doi: 10.1007/s11096-011-9593-z.
- [69] D. Wild, *Immunoassay Handbook*, 3e édition. Amsterdam Heidelberg: Elsevier Science Ltd, 2005.
- [70] « Pascal Kintz (Auth.) - Traité de Toxicologie Médico-judiciaire-ELSEVIER-MASSON (2012) PDF | PDF | Membrane cellulaire | Pharmacien ». <https://www.scribd.com/document/475554311/Pascal-Kintz-Auth-Traite-De-Toxicologie-Medico-judiciaire-ELSEVIER-MASSON-2012-pdf> (consulté le 18 juin 2023).
- [71] « Disposition à la vancomycine : l'importance de l'âge - Cutler - 1984 - Clinical Pharmacology & Therapeutics - Wiley Online Library ». <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/clpt.1984.260> (consulté le 12 juin 2023).
- [72] Levita K, Kimberly A. « High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections » American Medical Association, *Arch Intern Med.* 2006;166:2138-2144

Résumé :

Les antibiotiques sont des médicaments qui agissent sur les micro-organismes pathogènes (bactéries ; parasites) réparties en plusieurs familles en fonction de leur origine ; leur composition chimique ; et leur mode d'action.

Parmi les eux on cite les glycopeptides dont la vancomycine : glycopeptide tricyclique utilisé en clinique il y a plus de 50 ans. La vancomycine présente une action bactéricide en inhibant la synthèse de la paroi cellulaire chez les bactéries. Son spectre comprend de nombreux pathogènes. Il est utilisé essentiellement pour le traitement des infections sévères à bactéries multirésistante.

Seulement certaines souches de bactéries développent une résistance à la vancomycine rendant ce dernier inefficace. Cependant, les augmentations des taux d'hétérorésistance et de tolérance à la vancomycine, ainsi que ses lacunes pharmacodynamiques et cliniques.

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 est fait par la méthode immuno-enzymatique.

Notre étude s'est déroulée en l'année 2023, en collectant et détaillant des fiches de renseignements des 28 patients traités à la vancomycine depuis l'année 2020 jusqu'à l'année 2023 ; au Centre Hospitalo-Universitaire Benbadis de Constantine (CHUC).

Services cliniques : c'est une étude sur les patients hospitalisés au niveau des services de réanimation médicale, centre des brûlés, service de cardiologie du CHUC.

La recherche bibliographique vise l'analyse de la pharmacocinétique, la résistance et la toxicité de la vancomycine et l'étude pratique vise la comparaison entre la posologie du médicament et les concentrations plasmatiques

Mots clé : antibiotiques ; vancomycine ; pharmacodynamique ; résistance ; toxicité ; méthodes immuno-enzymatique ; enzymoimmunodosages ; 28 patients ; Laboratoire de Toxicologie du CHUC ; comparaison entre la posologie du médicament et les concentrations plasmatiques.

المخلص

المضادات الحيوية هي الأدوية التي تعمل على الكائنات الدقيقة المسببة للأمراض (البكتيريا، الطفيليات) مقسمة إلى عدة عائلات حسب أصلها؛ تركيبها الكيميائي وطريقة عملها.

من بينها نذكر البيبتيدات السكرية بما في ذلك الفانكوميسين: وهو بيبتيد سكري ثلاثي الحلقات يستخدم سريريًا منذ أكثر

من 50 عامًا

يعرض الفانكوميسين عمل مبيد للجراثيم عن طريق تثبيط تخليق جدار الخلية في البكتيريا. يشمل طيفه العديد من مسببات الأمراض بما في ذلك: المكورات العنقودية الذهبية، والمكورات المعوية البرازية، والمكورات المعوية البرازية، والمكورات العقدية الرئوية، والليستيريا المستوحدة، والمطثية العسيرة. يستخدم عن طريق الوريد بشكل رئيسي لعلاج الالتهابات الشديدة مع البكتيريا متعددة المقاومة فقط سلالات معينة من البكتيريا تطور مقاومة للفانكوميسين مما يجعلها غير فعالة؛ في الواقع، تعتبر الكائنات الحية أعلى من ذلك الذي يثبط تطور غالبية السلالات الأخرى من نفس MI الدقيقة مقاومة عندما يكون تركيزها المثبط الأدنى النوع.

ومع ذلك، فإن الزيادات في مقاومة الفانكوميسين غير المتجانسة ومعدلات التحمل، بالإضافة إلى الديناميكيات الدوائية (أي النشاط البطيء للجراثيم، وتغلغل الأنسجة المتغير) والسريري (تم الإبلاغ عن فشل التجارب السريرية في المرضى أكبر من 1 ميكروغرام / مل) شكك في MIC الذين يعانون من العدوى الغازية التي تسببها المكورات العنقودية الذهبية مع الدور الحالي للفانكوميسين في علاج هذه الالتهابات

ارتبط استخدام الفانكوميسين بالسمية الكلوية والسمعية المتكررة، والتي يوصى بشدة بمراقبة العلاج الدوائي لها تهدف المراقبة العلاجية الدوائية لهذا المضاد الحيوي إلى ضمان فعالية العلاج وتقليل مخاطر المقاومة البكتيرية وتجنب الآثار الضارة وتقليل التكاليف

يتم إجراء جرعة فانكوميسين بعدة طرق إنزيمية مناعية وكروماتوجرافيا، تعتمد على تحديد تركيزات الفانكوميسين المتبقية والحد الأقصى في الدم

خلال هذه المقاييس المناعية للإنزيم، بعد تفاعل الجسم المضاد للمستضد، يؤدي التفاعل الإنزيمي مع الركيزة المناسبة إلى ظهور منتج يحمل الإشارة التي يتناسب اتساعها مع كمية العلامة الأنزيمية وفترة الحضانة

تمت دراستنا في عام 2023، حيث تم جمع وتفصيل أوراق معلومات لـ 28 مريضًا عولجوا بالفانكوميسين من عام حتى عام 2023؛ في مركز المستشفى بن باديس الجامعي في قسنطينة 2020

الخدمات السريرية: هذه دراسة للمرضى في المستشفى على مستوى مصلحة الإنعاش الطبي، ومركز الحروق، و مصلحة طب القلب في مستشفى بن باديس الجامعي في قسنطينة

تحليلي UC Toxicology Laboratory (جرعة المضاد الحيوي)

بانكوميسين يهدف البحث البيليوغرافي إلى تحليل الحرائك الدوائية ومقاوم

وتهدف الدراسة العملية إلى المقارنة بين جرعة الدواء وتركيزات البلازما

الكلمات المفتاحية المضادات الحيوية الفانكوميسين مقاومة للفانكوميسين السمية الكلوية والسمعية طرق

إنزيمية مناعية وكروماتوجرافيا مخبر عالم السموم

ABSTRACT

Antibiotics are drugs that act on pathogenic microorganisms (bacteria; parasites) divided into several families depending on their origin; their chemical composition; and their mode of action.

Among them we cite the glycopeptides including vancomycin: a tricyclic glycopeptide used clinically more than 50 years ago.

Vancomycin exhibits bactericidal action by inhibiting cell wall synthesis in bacteria. Its spectrum includes many pathogens including: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* and *Clostridium difficile*; intravenously; it is mainly used for the treatment of severe infections with multiresistant bacteria. Only certain strains of bacteria develop resistance to vancomycin rendering it ineffective; indeed, a microorganism is considered resistant when its minimum inhibitory concentration (MIC) is higher than that which inhibits the development of the majority of other strains of the same species. However, increases in rates of heteroresistance and tolerance to vancomycin, as well as its pharmacodynamic (slow bactericidal activity, variable tissue penetration) and clinical have called into question the current role of vancomycin in the treatment of these infections. Its use has been associated with frequent renal and auditory toxicity, for which pharmacological therapeutic monitoring is strongly recommended.

The pharmacological therapeutic monitoring of this antibiotic aims to ensure the effectiveness of the treatment, reduce the risk of bacterial resistance, avoid adverse effects, and minimize costs.

The dosage of vancomycin is done by several immuno-enzymatic and chromatographic methods, is based on the determination of residual and maximum blood concentrations of vancomycin. During these enzyme immunoassays, after the antigen-antibody reaction, an enzymatic reaction with an appropriate substrate gives rise to a product carrying the signal whose amplitude is proportional to the quantity of the enzymatic marker and to the incubation period.

Our study took place in the year 2023, collecting and detailing information sheets of 28 patients treated with vancomycin from the year 2020 until the year 2023; at the Benbadis University Hospital Center in Constantine (CHUC).

Clinical services: this is a study of patients hospitalized at the level of medical resuscitation services, burns center, cardiology service of the CHUC. Analytical department: CHUC Toxicology Laboratory (antibiotic dosage)

The bibliographic research aims to analyze the pharmacokinetics, resistance and toxicity of vancomycin

And the practical study is aimed at the comparison between the dosage of the drug and the plasma concentrations
Key words: Antibiotics. Vancomycin. Resistance. auditory toxicity. dosage of vancomycin. immuno-enzymatic. chromatographic. 28 patients. CHUC Toxicology Laboratory