

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



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

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master Professionnalisant
Filière : Sciences biologiques, Spécialité : Microbiologie et Hygiène
Hospitalière

Par : Bouzitouna lamis sabrine

Thème

Impact thérapeutique et risque toxicologique des
aminosides : Gentamicine

Jury d'évaluation :

Président de jury : Pr. BENLABED Kaddour
Rapporteur : Pr. BELMAHI Habib
Examineur : Dr. Bataïche Insaf

U.Salah Boubnider Constantine 3
U.Salah Boubnider Constantine 3
Frères Mentouri Constantine 3

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017-2018

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH le tout puissant et miséricordieux d'avoir maintenu en nous la patience et le courage durant ces longues années d'étude.

Plusieurs personnes ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de mon modeste travail de recherche universitaire, par leurs aides et soutiens, leurs encouragements et surtout leur foi en moi, c'est pour cela que je tiens à les remercier.

Je tiens à remercier tout d'abord mon encadreur, Mr. Habib Belmahi, lui qui as cru en moi, qui m'a apporté son aide par le biais de ses conseils avisés, de son soutien indéfectible et surtout de l'attention qu'il a su me prêter. Pour cela un grand merci.

En deuxième lieu, je souhaiterais remercier tous le corps enseignant de l'Université Mentouri Constantine 1 Département De Biologie Appliquée, Spécialité de microbiologie et hygiène hospitalière qui a su nous inculquer et nous enseigner avec tout le professionnalisme que cela exige, toutes les bases théoriques de la microbiologie et de l'hygiène dont nous avons besoin.

J'aimerais remercier aussi ma famille, mes amies chère(s), qui ont su me soutenir et me reconforter sans relâche durant cette année.

Dédicaces

A Maman, trésor de générosité et source d'amour infini qui m'a porté durant ma courte existence ;

A Papa, symbole éclairant de sagesse et de bonté et centre de toutes les admirations ;

A Chakib, mon angélique frère, mon unique, à sa tendresse discrète mais enveloppante ;

A mes oncles Mustapha, Dahmane, Hakim, Mehdi, Youcef et nour, qui par leur présence et leur affection m'ont transmis le sens de la responsabilité et du travail ;

A Férial et Zohra, et leur manière si particulière de toujours me tirer vers le haut et faire de moi une personne meilleure ;

A mes deux grands-mères, incarnation unique de tout ce qu'il peut y avoir de plus beau et
De bon en ce monde ;

A la mémoire de mes deux grands-pères, j'aurai aimé qu'ils soient présents, l'un que je regrette de ne pas avoir connu et l'autre qui m'appelait « maalma » ;

A Amir l'unique, le confident, sans qui rien ne serait pareil ;

A mes amies les plus proches et les moins proches qui sans leur soutien je ne serais pas arrivée là ;

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

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Classification des aminosides.....	15
Tableau 2 : Liste non exhaustive des médicaments éligibles au suivi thérapeutique pharmacologique.....	27
Tableau 3 : Différents paramètres du suivi thérapeutique pharmacologique.....	29
Tableau 4 : Posologie journalière des aminosides (voie parentérale).....	40
Tableau 5 : Concentrations calculées des niveaux de contrôles du premier jour.....	58
Tableau 6 : Concentrations calculées des niveaux de contrôles du deuxième jour.....	58
Tableau 7 : Concentrations calculées des niveaux de contrôles du troisième jour.....	58
Tableau 8 : Résultats de la gamme étalon obtenus.....	60
Tableau 9 : Patients de la réanimation médicale, leurs caractéristiques et résultats du dosage.....	61
Tableau 10 : Patients de la réanimation des brûlés, leurs caractéristiques et résultats du dosage.....	63
Tableau 11 : Patientes de la réanimation des brûlés, leurs caractéristiques et résultats du dosage.....	65
Tableau 12 : Résultats des valeurs de la CMI par le E-test.....	67

Table des figures :

Figure 1 : Structure chimique des aminosides et enzymes modificatrices.....	23
Figure 2 : Paramètres PK en relation avec l'activité des ATB.....	31
Figure 3 : La structure de la gentamicine.....	34
Figure 4 : Formes pharmaceutiques de la gentamicine.....	34
Figure 5 : Analyseur viva-E.....	46
Figure 6 : Centrifugeuse.....	46
Figure 7 : Échantillons des patients.....	46
Figure 8 : Calibrateurs gentamicine plus.	46
Figure 9 : Tube héparine.....	46
Figure 10 : Principe de dosage par technique EMIT et méthode de mesure.....	47
Figure 11 : Fiche de renseignement utilisé.....	49
Figure 12 : Lancement du dosage.....	52
Figure 13 : Courbe d'étalonnage du j_1	55
Figure 14 : Courbe d'étalonnage du j_2	55
Figure 15 : Courbe d'étalonnage du j_3	56
Figure 16 : Courbes d'étalonnages $j_1 j_2 j_3$	56
Figure 17 : Courbe d'étalonnage de l'étude.....	60
Figure 18 : Corrélation C_{max} de la gentamicine avec le sexe masculin.....	64
Figure 19 : Corrélation C_{max} de la gentamicine avec le sexe féminin.....	66
Figure 20 : Répartition de la population selon les services hospitaliers.....	67
Figure 21 : Répartition de la population d'étude selon l'âge.....	68
Figure 22 : Souches bactériennes conservées.....	65
Figure 23 : Suspensions bactériennes.....	65

Figure 24 : MicroScan Walkaway 96 plus (Siemens).....	66
Figure 25 : <i>Klebsiella pneumoniae</i> 1036.....	68
Figure 26 : <i>Morganella morganii</i> 1081.....	68
Figure 27 : <i>Staphylococcus aureus</i> 1178.....	68
Figure 28 : <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1387(2).....	68
Figure 29 : <i>Klebsiella pneumoniae</i> 540.....	68
Figure 30 : <i>Escherichia coli</i> 539.....	68
Figure 31 : <i>Staphylococcus aureus</i> 1387(1).....	69
Figure 32 : Staphylocoque coagulase négative 1386.....	69
Figure 33 : Résultats du E-test pour les trois souches de référence ATCC 25922,27853 et 25923 respectivement.....	69

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

ATB : Antibiotique

CHUC : Centre Hospitalier Universitaire de Constantine.

C_{max}: Concentration Maximale.

C₀ : Concentration Résiduelle.

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice.

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique.

IV : Intraveineuse.

IM : Intramusculaire.

SC : Sous cutané.

DUJ : Dose Unique Journalière.

EPA : Effet post-antibiotique.

PK : Pharmacocinétique

PD : Pharmacodynamique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

VD : Volume de distribution.

EMIT : Enzyme multiplied immunoassay technique

CLSI: Clinical and laboratory standards institute.

MH : Muller-Hinton.

SFSTP : Société française des sciences et techniques pharmaceutiques

AARN : Algerian Antimicrobial Resistance Network

OMS : Organisation mondiale de la santé

TABLE DES MATIERES

Remerciements

Dédicaces

Liste des tableaux

Table des figures

Liste des abréviations

INTRODUCTION

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 : LES AMINOSIDES

I.	Généralités	15
I.1.	Structure	15
I.2.	Classification	15
I.3.	Propriétés physicochimiques	16
II.	Propriétés pharmacodynamiques PD.....	17
III.	Propriétés pharmacocinétiques PK.....	18
III.1.	Absorption.....	18
III.2.	Distribution.....	18
III.3.	Elimination.....	19
IV.	Indications.....	19
V.	Effets indésirables.....	19
V.1.	Ototoxicité.....	19
V.2.	Néphrotoxicité.....	20
V.3.	Autres effets indésirables.....	22
VI.	Phénomènes de résistances.....	22
VI.1.	Aminosides et bactéries à Gram positif.....	22
VI.1.1.	Mécanismes de résistance	22
VI.1.2.	Altération du ribosome.....	22
VI.1.3.	Modification enzymatique.....	22
VI.2.	Aminosides et bactéries à Gram négatif.....	23
VI.2.1.	Mécanismes de résistances.....	23
VI.2.2.	Altération de la cible.....	23
VI.2.3.	Modification enzymatique de l'antibiotique.....	23
VI.2.4.	Piégeage de l'antibiotique.....	24

CHAPITRE 2 : SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE

I.	Généralités.....	25
I.1.	Définition.....	25
I.2.	Objectifs et intérêts.....	25
I.3.	Médicaments concernés par le STP.....	26
I.4.	Anti-infectieux et STP.....	29
II.	Paramètres pharmacocinétiques importants en antibiothérapie.....	30
II.1.	Volume de distribution.....	30
II.2.	Demi-vie d'élimination.....	31
II.3.	Clearance plasmatique.....	31
III.	Notion de concentrations plasmatiques.....	32
III.1.	Concentration sérique à l'équilibre.....	32
III.2.	Concentration maximale.....	32
III.3.	Concentration résiduelle.....	32
III.4.	Tmax.....	32
IV.	Paramètres pharmacodynamiques importants en antibiothérapie.....	33
IV.1.	Concentration minimale inhibitrice CMI.....	33
IV.2.	Effet post-antibiotique EPA.....	33
V.	Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine.....	34
V.1.	Justification du STP pour la gentamicine.....	34
V.2.	Relations entre les concentrations et les effets pharmacologiques et toxiques.....	34

CHAPITRE 3 : PHARMACOLOGIE DE LA GENTAMICINE

I.	Structure chimique de la gentamicine.....	35
II.	Formes pharmaceutiques et présentation.....	35
III.	Pharmacocinétique.....	36
III.1.	Absorption.....	36
III.2.	Distribution.....	36
III.3.	Élimination.....	36
III.4.	Pharmacocinétique et terrains particuliers.....	36
IV.	Mécanismes d'action et relation structure-activité.....	37
V.	Spectre d'activité.....	37
VI.	Indications et posologies.....	38

VI.1.	Modalités d'administration.....	38
VI.2.	Indications.....	40
VI.3.	Marge thérapeutique.....	40
VII.	Contre-indications.....	41
VIII.	Effets indésirables et surdosage.....	41
IX.	Interactions médicamenteuses.....	41

PARTIE PRATIQUE

I.	Matériels	44
I.1.	Type de l'étude.....	44
I.2.	Période de l'étude.....	44
I.3.	Lieu de l'étude.....	44
I.4.	Population de l'étude.....	44
I.5.	Considérations éthiques.....	44
I.6.	Appareils.....	45
I.7.	Réactifs.....	46
I.8.	Consommables.....	47
II.	Méthodes	47
II.	Méthodes toxicologiques.....	47
II.1.	Principe de la méthode de dosage.....	48
II.1.1.	Dosage de la gentamicine par une technique immuno-enzymatique.....	48
II.2.	Procédure du suivi thérapeutique.....	49
II.2.1.	Phase pré –analytique.....	49
II.2.1.1.	Informations et renseignements.....	49
II.2.1.2.	Nature de prélèvement.....	51
II.2.1.3.	Acheminement et conservation des prélèvements.....	51
II.2.2.	Phase analytique.....	51
II.2.2.1.	Procédure technique pour le dosage de la gentamicine.....	51
II.2.2.1.a.	Calibration, validation et contrôle qualité.....	52
II.2.2.1.b.	Prétraitement des échantillons.....	53
II.2.2.1.c.	Dosage automatique des échantillons des patients.....	52
II.2.3.	Phase post-analytique.....	54
II.2.3.1.	Limites des méthodes.....	54
II.2.3.2.	Normes et remise des résultats.....	54
II.2.3.3.	Compte rendu de la validation du dosage de la gentamicine sur VIVA-E.....	55
	a) Intervalle communicable.....	55

b) Sensibilité.....	58
c) Spécificité.....	58
d) Exactitude.....	58
e) Fidélité.....	59
II.2.3.4. Rapport d'étalonnage de l'étude.....	61
II.3. Résultats toxicologiques.....	62
II.4. Répartition de la population d'étude.....	67
III. Méthodes microbiologiques.....	69
a) Détermination de la CMI.....	69
b) Préparation des souches concernées.....	69
c) Technique de la CMI par E-test.....	70
IV. Résultats microbiologiques.....	71
IV.1. Résultats de l'antibiogramme.....	71
IV.2. Résultats du E-test.....	72
V. Limites de l'étude.....	74
VI. Discussion.....	75
VII. Recommandations.....	76

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

Introduction

Depuis l'introduction des aminosides en thérapeutique dans les années 1950 par le microbiologiste Selman A Waksman, spécialiste des organismes telluriques, il constata la destruction des bacilles tuberculeux une fois enfouis dans la terre.

De cette observation allait naître, en 1942, la streptothricine et un an plus tard, la streptomycine révolutionnaire qui sauva un nombre incalculable de vies. En 1948, la découverte de la néomycine par Waksman lui value le prix Nobel de médecine en 1952. Ces deux derniers furent les premiers représentants de la classe des antibiotiques aminosidiques (le terme « antibiotique » ayant d'ailleurs été proposé par S.A. Waksman) et au fil des années les molécules de la classe aminosidique seront découvertes dont la gentamicine en 1964.

Au total, plus de 50 molécules de cette famille ont été obtenues dont une douzaine sont actuellement utilisées en clinique (1).

Les aminoglycosides continuent à jouer un rôle important dans le traitement des infections sévères en particulier pour les bacilles à Gram négatif mais leur efficacité a été aussi démontrée pour les bacilles à Gram positif. Ce succès est lié à une grande efficacité clinique, un faible taux de développement de résistance, une action synergique avec les bêta-lactamines et un faible coût. Leur inconvénient majeur consiste en leur néphrotoxicité et leur ototoxicité.

Les différents aminosides disponibles en thérapeutique sont la gentamycine, l'amikacine, la tobramycine et la netilmicine. La streptomycine est aussi toujours utilisée dans le traitement de la tuberculose.

Les aminosides étaient traditionnellement administrés en prises multiples journalières (2 à 3).

Depuis une dizaine d'années, l'intérêt de la dose unique journalière a été démontré et ce mode d'administration est aujourd'hui le plus souvent retenu d'où un suivi thérapeutique fortement recommandé et qui peut être considéré comme indispensable car il permet d'améliorer l'efficacité et de réduire la toxicité.

Ce travail porte sur la surveillance des concentrations sériques de la gentamicine dans le cadre d'un Suivi Thérapeutique Pharmacologique STP, réalisé sur un échantillon aléatoire de plusieurs patients hospitalisés dans les services de soins intensifs : la réanimation médicale, le centre des brûlés, et des urgences chirurgicales du CHU Benbadis de Constantine, et ceci dans le but de démontrer l'intérêt de l'importance de la surveillance et d'adapter individuellement les posologies de ces antibiotiques potentiellement néphrotoxiques et ototoxiques chez les patients vulnérables de façon à maintenir les concentrations dans leurs fourchettes thérapeutiques, permettant ainsi une optimisation du traitement antibiotique et une meilleure prise en charge du patient.

Par ailleurs une étude concomitante du profil de résistance à la gentamicine par l'étude de la CMI des souches bactériennes isolées chez ces patients nous permettra une meilleure approche dans le choix thérapeutique.

REVUE DE LA
BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE 1

Généralités sur les aminosides :

I. Généralités :

I.4 Structure :

Les aminosides sont des hétérosides, c'est-à-dire des molécules formées de l'union d'un aminocyclitol (génine) avec un ou plusieurs oses dont des aminosucres (osamines) d'où le nom donné à ces antibiotiques. Les liaisons osidiques sont généralement de type alpha, les liaisons bêta conduisent à des molécules inactives (tableau 1).

Les antibiotiques se distinguent entre eux par la nature de l'aminocyclitol, des osamines et les positions d'accrochage des deux entités chimiques.

Les génines des antibiotiques utilisés en thérapeutique correspondent à la streptomine, la désoxy-2D-streptomine et la streptidine (tableau 1).

Structuralement, le squelette de base est celui de polyols cycliques (cyclitol) dont deux hydroxyles sont remplacés par des groupements basiques (amine ou guanidine).

Le caractère basique de ces antibiotiques permet de réaliser facilement, à partir des sels solubles dans l'eau, des solutions pour l'administration parentérale (2).

I.2 Classification :

Tableau 1 : Classification des aminosides

Génine	Streptomine	Streptidine	Désoxy-2D-streptomine	
			4,5-disubstituée	4,6-disubstituée
Aminosides naturels	Spectinomycine	Streptomycine	Néomycine Paramomycine	Kanamycine Gentamycine Tobramycine Sisomycine
Aminosides d'hémisynthèse				Amikacine Dibécacine Isépamicine Nétilmicine

Les molécules de la thérapeutique ne comportent que deux sucres ; il peut s'agir de sucres ou désoxysucres (ribose, streptose) ou d'osamines (N-méthylglucosamine).

Deux types d'enchaînement sont rencontrés :

- Le premier : l'aminocyclitol (streptidine) est lié à un disaccharide (streptomycine).
- Le second : les osamines sont fixées par des liaisons osidiques engageant les hydroxyles portés : -par les carbones 4 et 6 de l'aminocyclitol (désoxy-2D-streptamine) : Kanamycine (K), gentamicine (G), tobramycine (T) et analogues ;
Par les carbones 4 et 5 : néomycine (Néo), paromomycine (P).

La néomycine utilisée en thérapeutique est un mélange de néomycines A, B et C et la framycétine correspond à la néomycine B.

La structure de la spectinomycine est plus simple que celle des aminosides précédents. Elle réunit la 1N, 3N-diméthylstreptamine à un sucre particulier, l'ensemble formant un système tricyclique (3).

I.3 Propriétés physico-chimiques :

Étant donné leur origine naturelle, certains aminosides sont utilisés en thérapeutique sous forme de mélanges : c'est le cas de la gentamicine qui correspond en fait à trois gentamicines : C1 C1a et C2.

Pour d'autres, la présence d'aminosides apparentés oblige à rechercher ceux-ci dans la préparation. Ainsi la pharmacopée indique que la kanamycine A (qui est la molécule officinale) peut contenir jusqu'à 5% de kanamycines B et C. la néomycine C est recherché dans la framycétine.

La structure polyhydroxylée et polyaminé confère aux aminoglycosides un caractère très hydrophile. Sous forme de bases, les molécules sont diversement solubles dans l'eau ; sous forme de sels (généralement sulfates souvent hygroscopiques), les aminosides sont très solubles dans l'eau.

Par ailleurs, ce caractère basique justifie certaines précautions d'emploi. L'addition d'une solution de pénicillinate alcalin conduit à la précipitation d'un pénicillinate d'aminoside dans le liquide de perfusion. De même, l'héparine, qui est un polysaccharide sulfaté, inactive partiellement les aminosides.

Les aminosides sont stables à chaud et en solution, du moins à pH neutre. Il est néanmoins recommandé de les conserver à une température inférieure à 30°C et à l'abri de l'humidité. En revanche ils sont hydrolysés en milieu acide. Comme tout médicament destiné à l'usage parentéral, les préparations d'aminosides administrées par cette voie doivent être stériles, exemptes d'endotoxines bactériennes et de substances hypotensives et avoir satisfait à l'essai de toxicité sur la souris (4) .

II. Propriétés pharmacodynamiques (PD) :

Les aminoglycosides possèdent des effets multiples sur la cellule bactérienne. Toutefois, leur cible principale est le ribosome dont ils perturbent le fonctionnement. Les aminosides pénètrent à l'intérieur de la bactérie selon un processus en trois étapes :

La première correspond à une pénétration passive et rapide au travers de la paroi bactérienne. Dans le cas des bactéries à Gram positif, le peptidoglycane est franchi. Pour les bactéries à Gram négatif, l'antibiotique doit tout d'abord franchir une première membrane externe lipophile en empruntant les porines (protéines dont l'intérieur est hydrophile), puis le peptidoglycane pour arriver à la membrane cytoplasmique.

La deuxième et la troisième étape correspondent au transport actif de l'aminoside (nécessitant de l'énergie) au travers de la membrane cytoplasmique et à la fixation sur le ribosome pour y exercer son action. Or, c'est dans l'espace périplasmique (entre la membrane externe et la membrane cytoplasmique) que sont localisées les enzymes d'inactivation responsables de la résistance bactérienne.

Les aminoglycosides se fixent sur la sous-unité 16 S pour y perturber la lecture des codons de l'ARN messager. Comme exemple, la streptomycine se lie sur au moins trois de ces protéines et sur l'ARN 16 S. D'autres aminosides se fixent aussi sur la sous-unité 50 S, il en résulte des perturbations de la fonction ribosomale, avec blocage de l'initiation de la synthèse protéique, blocage de la traduction et terminaison prématurée ou encore incorporation anarchique d'acides aminés (5).

Les aminosides altéreraient également le fonctionnement d'enzymes de la respiration et la perméabilité des cellules bactériennes (avec fuite d'ions et de nucléotides entre autres). Ils agiraient aussi en inhibant la synthèse de l'acide ribonucléique (ARN).

L'activité bactéricide de l'antibiotique dépend de sa concentration maximale (C_{max}) à son pic plasmatique.

La C_{max} en aminoside est obtenue en 30 à 60 minutes et permet d'évaluer l'effet thérapeutique prévisible.

Le niveau de sensibilité des bactéries à un antibiotique est représenté par différents paramètres dont le plus utilisé est la CMI₅₀, c'est-à-dire la concentration minimale d'antibiotique capable d'inhiber la croissance de 50 % d'une population bactérienne. Tous les aminosides n'ont pas la même CMI₅₀ selon les germes. La gentamicine et la nétilmicine sont les plus efficaces dans les infections à Gram-positif.

Les molécules les plus utilisées ont une activité comparable sur les BGN, en dehors de l'amikacine, seule molécule efficace sur *Providencia spp.*, et de la tobramycine qui est la molécule la plus efficace sur *Pseudomonas aeruginosa* (6).

Un haut niveau de résistance est rendu à partir d'une CMI₅₀ supérieure à 128 mg/L pour les streptocoques. Au laboratoire de routine nous pratiquons la CMI globale pour toutes les bactéries.

Ainsi, pour que l'effet thérapeutique soit maximal, un rapport C_{\max}/CMI_{50} supérieur de huit à dix doit être obtenu au site de l'infection.

L'effet post-antibiotique, après l'effet bactéricide initial des aminosides, les concentrations de l'antibiotique au site deviennent inférieures à la CMI, on pourrait s'attendre à la reprise de la croissance bactérienne. La période pendant laquelle la population bactérienne exposée à l'aminoside reste en phase de latence avant de reprendre sa croissance définit l'EPA. Il est relativement limité pour le staphylocoque (1 à 2h), mais particulièrement prolongé in vivo pour les entérobactéries (plusieurs heures).

L'EPA correspond à la durée d'action de l'antibiotique sur l'arrêt de la croissance bactérienne après une seule administration (7). Cet effet permet d'obtenir une efficacité maximale pour une seule injection d'aminoside par jour (en IVL sur 30 minutes) sauf en cas d'infection à *Enterococcus spp.*, où deux injections par jour sembleraient préférables en raison d'une diminution de l'effet post-antibiotique sur cette espèce bactérienne (8).

L'efficacité des aminosides n'est pas influencée par la densité bactérienne : Il n'y a donc pas d'effet inoculum. Leur index thérapeutique est étroit et les doses thérapeutiques sont proches des doses toxiques. Pas moins de neuf méta-analyses comparant l'efficacité et la tolérance de l'administration d'aminoside en une dose unique journalière à des injections pluriquotidiennes rapportent des résultats semblables en faveur de la dose unique journalière avec de meilleures réponses cliniques et microbiologiques et une moindre néphrotoxicité (9).

III. Propriétés pharmacocinétiques (PK) :

Le caractère hydrophile des aminoglycosides conditionne étroitement les paramètres pharmacocinétiques.

III.1 Absorption :

Les aminosides ne sont pas ou très peu absorbés par voie digestive ; ce sont des antibiotiques administrés par voie parentérale (IM et IV), sauf dans le traitement local d'infections intestinales (10).

III.2 Distribution :

L'hydrophilie explique une faible fixation aux protéines plasmatiques (<10%). Le pic plasmatique 1h après une injection intramusculaire est identique à celui obtenu par voie veineuse. Les aminoglycosides se concentrent dans les liquides extracellulaires et pénètrent mal dans le tissu adipeux, le cerveau et le liquide céphalorachidien.

Les temps de demi-vies plasmatiques voisins de 2h, des volumes de distribution faibles (0,2-0,3L/kg) et une faible diffusion méningée sont les caractéristiques pharmacocinétiques essentielles de ces antibiotiques (11).

Les aminosides présents au niveau du rein sous forme cationique se fixent aux phospho-accumulation dans le cortex rénal à des concentrations 12 à 20 fois supérieures à celles du plasma, expliquant la toxicité rénale importante de ces molécules, dont il faut absolument tenir compte chez l'insuffisant rénal.

Les aminoglycosides se distinguent également par leur affinité importante vis-à-vis des cellules cochléaires, après passage dans les différents espaces lymphatiques du conduit cochléaire de l'oreille interne. Cette affinité est responsable des effets ototoxiques, d'autant plus que la persistance de l'antibiotique serait favorisée par une fixation à des protéines particulières présentes au niveau de l'oreille interne (12).

III.3 Élimination :

La biotransformation des aminoglycosides est pratiquement inexistante et ils sont éliminés inchangés par voie urinaire. L'insuffisance rénale rend donc absolument nécessaire les adaptations posologiques en fonction de la clearance de la créatinine.

IV. Indications :

Les aminoglycosides du groupe des kanamycines, des gentamicines... dont la génine est la désoxy-2D-streptomine 4,6-disubstituée, sont prescrits dans le traitement d'infections sévères variées, dues à des bactéries à Gram négatif ou à des cocci à Gram positif. Ils sont associés à des β -lactamines (pénicillines, céphalosporines), à des glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) ou encore à une fluoroquinolone en vue d'un effet synergique.

La seule indication de la monothérapie est l'infection urinaire avec atteinte du parenchyme rénal. Toutefois, il existe, dans ce cas, des traitements alternatifs (fluoroquinolones, céphalosporines de troisième génération) plus maniabiles.

Les néomycines et la paromomycine dont la génine est la désoxy-2D-streptomine 4,5-disubstituée sont indiquées dans le traitement des infections digestives et en usage local.

La streptomycine est administrée dans les cas de tuberculose et d'anthropozoonoses : peste (*Yersinia pestis*) et tularémie (*Francisella tularensis*).

La spectinomycine est réservée aux gonorrhées.

V. Effets indésirables :

Les effets indésirables des aminosides sont dominés par les toxicités auditive et rénale.

V.1.1 Ototoxicité :

L'ototoxicité des aminoglycosides est responsable d'atteintes irréversibles au niveau de l'oreille interne. Dans un premier temps, le sujet ressent des vertiges avec troubles de la démarche c'est l'atteinte vestibulaire encore réversible, puis se manifeste par une altération de l'audition pour les fréquences aiguës. L'ototoxicité est irréversible donc, mais aussi cumulative et non appareillable. Cette notion justifie d'informer le malade de la dose administrée, dans l'éventualité de la mise en œuvre d'un traitement ultérieur.

La durée du traitement ainsi que l'importance de la dose totale, les concentrations plasmatiques et locales élevées augmentent la toxicité. Un traitement par un médicament ototoxique majeure bien évidemment le risque. Certains diurétiques, en accroissant le transport des aminoglycosides au niveau de l'oreille interne, potentialisent également les manifestations toxiques.

Chez le nourrisson et le jeune enfant, l'utilisation des aminosides doit être extrêmement restrictive en raison de l'impossibilité de dépister précocement l'atteinte cochléo-vestibulaire à cet âge (13).

V.2 Néphrotoxicité :

La néphrotoxicité touche environ 20 % des malades traités : les aminosides peuvent être à l'origine d'une néphropathie tubulaire proximale qui se caractérise par une polyurie, une protéinurie de type tubulaire, une leucocyturie et une cylindrurie, qui précèdent une diminution de la filtration glomérulaire. Ces effets sont dus à une perturbation des activités enzymatiques lysosomales des cellules de la bordure en brosse.

Les aminoglycosides altèrent les microvillosités et se retrouvent incorporés dans les vésicules de pinocytose qui fusionnent ensuite avec les lysosomes. Heureusement, la cellule tubulaire épithéliale peut se régénérer intégralement. L'accumulation corticale est d'autant plus importante que la molécule comporte de nombreuses fonctions aminées (6 NH₂ pour la néomycine, 5 NH₂ pour la gentamicine...). Il faut également considérer, selon l'aminoside, son degré d'accumulation dans les lysosomes et l'importance des altérations qu'il détermine au sein de la cellule rénale. Si un classement des aminoglycosides par ordre de toxicité est difficile, il apparaît cependant que la gentamicine reste la molécule la plus toxique.

La néphrotoxicité est liée à de nombreux facteurs : La dose administrée, la durée du traitement et la fréquence des injections (pour une même dose, une injection quotidienne semble moins toxique que trois). Par ailleurs, l'âge et l'insuffisance rénale sont aussi des facteurs défavorables. Une natriurie et une hypo- volémie, engendré par exemple par le furosémide, augmentent la néphrotoxicité.

L'administration de médicaments associés à un risque de néphropathies (cisplatine, lithium, anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], produits de contraste iodés, laxatifs, diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], immuno- supprimeurs...) peuvent potentialiser ces effets indésirables. Les mesures de précaution, afin de limiter le risque néphrotoxique, consistent, surtout chez le sujet sensible, à contrôler la fonction rénale avant et pendant le

traitement, en déterminant la créatininémie, la clairance à la créatinine, et la protéinurie.

En présence d'insuffisance rénale préexistante aiguë ou chronique, les aminosides ne sont utilisés que s'ils sont absolument nécessaires. Toutes les alternatives non néphrotoxiques possibles doivent être recherchées. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, des adaptations posologiques sont requises (14).

V.3 Autres effets indésirables :

-Des manifestations allergiques générales peu fréquentes et locales, également rares se traduisent par une douleur au point d'injection en IM et une thrombo- phlébite en IV, peuvent survenir.

-Un effet de type curarisant entraînant un blocage neuromusculaire peut s'observer avec certains aminoglycosides. L'effet des curarisants est potentialisé par un traitement à la streptomycine.

-Les aminosides peuvent générer des perturbations de l'absorption de vitamines comme les vitamines liposolubles et vitamine B₁₂.

VI . Phénomènes de résistances :

VI.1 Aminosides et bactéries à Gram positif :

VI.1.1 Mécanismes de résistances :

Deux mécanismes d'importance inégale sont impliqués dans la résistance acquise des bactéries à Gram positif : altération de la cible ribosomale et modification des molécules par des enzymes acquises par la bactérie (15).

VI.1.2 Altération du ribosome :

Ce mécanisme concerne essentiellement la streptomycine qui par sa fixation sur une seule protéine ribosomale permet la sélection de mutants présentant un haut niveau de résistance. Ces mutants ont été détectés chez *Streptococcus pneumoniae* et *Enterococcus faecalis*. En revanche les mutants résistants aux autres aminosides sont rares en clinique car leur sélection implique des mutations multiples étant donné qu'ils ont plusieurs sites de fixation non chevauchants.

VI.1.3 Modification enzymatique :

Elle constitue le principal mécanisme de résistance acquise. La synthèse des enzymes est gouvernée par des gènes plasmidiques ou transposables.).

Il existe trois classes d'enzymes en fonction de la réaction catalysée : aminoside N-acétyltransférase (AAC) : acétylation d'un groupement NH₂ ; aminoside O-phosphotransférase (APH) : phosphorylation d'un groupement OH et aminoside O-nucléotidyltransférase (ANT) : nucléotidylation d'un groupement OH.

Chaque enzyme va reconnaître un certain nombre de substrats qu'elle modifie, ce qui va se traduire par un phénotype de résistance.

Les enzymes sont constitutives et intracellulaires ; l'aminoside n'est modifié qu'après sa pénétration dans la cellule bactérienne et cette modification empêche sa fixation sur le ribosome qui est nécessaire à la troisième étape de pénétration.

Le niveau de résistance qui en résulte varie selon la classe d'enzymes (les APH conférant un haut niveau de résistance contrairement aux AAC et ANT) et la cellule-hôte si bien que la présence d'une enzyme peut ne pas entraîner une augmentation suffisante de la CMI pour que la souche soit déclarée résistante selon les valeurs critiques soit déclarée résistance.

Si l'enzyme possède une faible affinité pour son substrat ou si l'accessibilité au site catalytique est gênée par la structure de l'antibiotique, un certain nombre de molécules non modifiées pourront atteindre leurs cibles ribosomales, ce qui permettra à l'antibiotique de conserver une grande partie de son activité bactériostatique tout en perdant une partie de son activité bactéricide (16).

VI.2 Aminosides et bactéries à Gram négatif :

VI.2.1 Mécanismes de résistance :

Les mécanismes généraux de résistance aux antibiotiques, altération de la cible, détoxification enzymatique et réduction de l'accumulation intracellulaire de l'antibiotique par imperméabilité ou export sont retrouvés avec les aminosides.

VI.2.2 Altération de la cible :

Le mode d'action des aminosides laisse présager la mutation de l'ARN 16S comme moyen de résistance, toutefois ce mécanisme est restreint par l'existence de plusieurs copies de l'opéron ARN ribosomal par bactérie.

VI.2.3 Modification enzymatique de l'antibiotique :

De la même manière, lorsqu'un aminoside est modifié par des enzymes bactériennes sa fixation sur l'ARN 16S peut être affectée et se traduire par la perte de son activité. La connaissance des gènes impliqués dans la résistance s'est considérablement accrue et permet de mieux cerner les mécanismes en cause.

Il a été récemment démontré que l'expression des gènes de structure de certaines enzymes modificatrices était régulée alors que généralement les enzymes sont produites de manière constitutive c'est-à-dire en l'absence d'aminoside ; des mutations ponctuelles dans les gènes de structure pouvaient entraîner des modifications des profils de substrats des enzymes (17) ; et l'hyperproduction d'enzyme pouvait conduire au piégeage de l'antibiotique (18).

Il est conceptuellement intéressant de constater que les enzymes modificatrices des aminosides peuvent être héritées des microorganismes producteurs d'antibiotiques et remplir leur fonction originelle de détoxification ou être partie intégrante de la bactérie hôte (19) .

Les enzymes modificatrices des aminosides ont été regroupées en fonction de la réaction qu'elles catalysent : acétylation d'un groupement aminé [N-acétyltransférase (AAC)], phosphorylation ou nucléotidylation, d'un groupement hydroxyle [O-phosphotransférase (APH), O-nucléotidyltransférase (ANT)]. Les sous classes sont définies par le site de modification de l'aminoside. (Figure 1).

VI.2.4 Piégeage de l'antibiotique :

Une enzyme modificatrice peut parfois neutraliser l'action d'un aminoside par une liaison affine sans pour autant modifier sa structure. Le piégeage de l'antibiotique a été proposé comme mécanisme responsable du phénotype de résistance à la Kanamycine et à la tobramycine alors que la gentamicine et la nétilmicine restent actives (20).

Lorsque la bactérie produit une grande quantité de la 3'-O-phosphotransférase de type I, qui reconnaît la tobramycine sans la modifier celle-ci peut être piégée dans un complexe enzyme-substrat fonctionnellement inactif (21).

Un mécanisme analogue a été observé avec la 6'-N-acétyltransférase AacA29a (22) Cette protéine tronquée de l'extrémité C terminale commune aux AAC (6') -I ne modifie pas les aminosides mais est capable de les piéger et de conférer la résistance à la bactérie hôte. La résistance conférée est habituellement moins forte que celle observée en cas d'acétylation en particulier vis-à-vis de l'amikacine et de la nétilmicine (23).

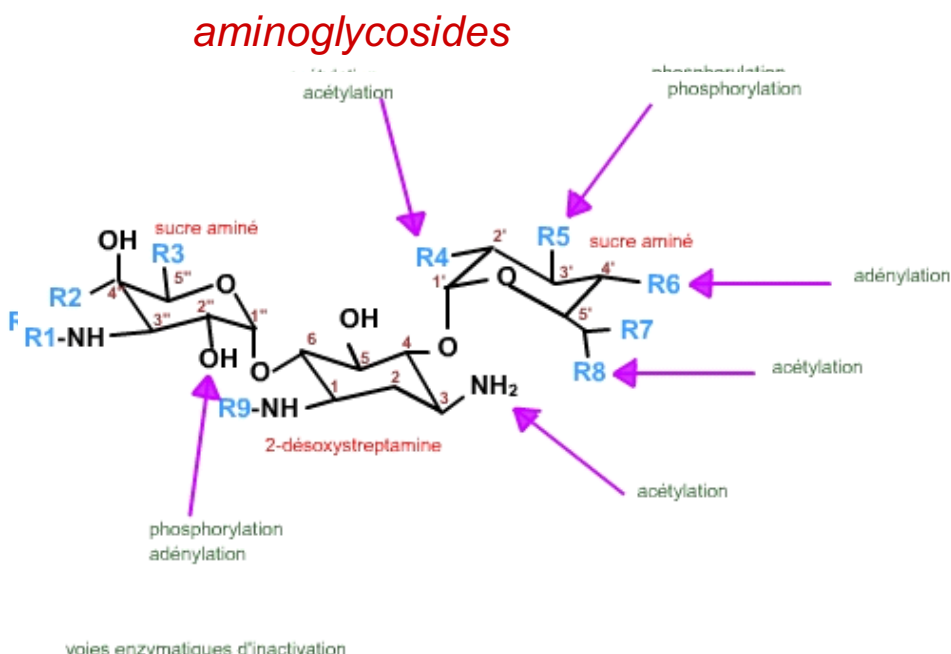


Figure 1 : Structure chimique des aminosides et enzymes modificatrices

CHAPITRE 2

Suivi thérapeutique pharmacologique

I. Généralités :

I.1 Définition :

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est défini par l'association internationale de suivi thérapeutique pharmacologique et de toxicologie clinique (IATDMCT) comme « une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de certains médicaments (ceux pour lesquels l'expérience clinique ou les essais cliniques ont démontrés que cette pratique apportait un bénéfice au patient) dans la population générale ou dans une population particulière. **2 mg/L pour la gentamicine, tobramycine, dibékacine, et à 5 mg/L pour l'amikacine (24).**

Il repose a priori sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques et/ou a posteriori sur la mesure des concentrations sanguines du médicament (suivi pharmacocinétique) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique) (25).

Trois étapes successives définissent le STP :

- La mesure précise et fiable de la concentration sanguine d'un médicament (ou exposition au médicament) ;
- L'interprétation de cette valeur de concentration en fonction des connaissances disponibles sur les relations concentrations-effets de ce médicament ;
- Le calcul et la proposition d'une posologie à l'aide d'une modélisation pharmacocinétique, permettant a priori de maximiser les chances de succès du traitement chez un individu donné.

I.2 Objectifs et intérêts :

L'objectif du suivi thérapeutique pharmacologique est de diminuer le taux d'échecs thérapeutiques (liés à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante), et aussi la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments (liés à une dose excessive).

La relation concentration-effet clinique (efficacité ou toxicité) est meilleure que la relation dose-effet clinique pour de nombreux médicaments. Comme l'effet pharmacologique dépend de la quantité ou de la concentration en principe actif au niveau des sites d'action,

et qu'il est impossible de la déterminer à ce niveau, il convient de mesurer la concentration sanguine du médicament.

Les variations interindividuelles de la relation dose-effet et la relative difficulté à les anticiper justifient la réalisation d'une mesure de la concentration. Derrière cette variabilité de la relation dose-effet se cache le plus souvent une variabilité de la relation dose-concentration.

I.3 Médicaments concernés par le STP :

Caractéristiques requises pour qu'un médicament soit candidat à un programme de STP :

- Analytiques
- Disponibilité d'une méthode de dosage appropriée à un coût supportable
- Pharmacocinétiques
- Connaissances pharmacocinétiques adéquates sur le médicament (incluant la sous- population considérée) ;
- Forte variabilité interindividuelle de la disposition du médicament dans l'organisme (variabilité de la relation dose-concentration) ;
- Paramètres pharmacocinétiques individuelles peu prévisibles (variabilité intrinsèque ou facteurs confondants) ;
- Une variabilité intra-individuelle de la disposition du médicament faible ou prévisible, au moins à court terme.
- Pharmacodynamiques
- Connaissances pharmacodynamiques adéquates sur le médicament ;
- Effet pharmacologique relié de manière consistante à la concentration sanguine (et non pas à la dose) ;
- Effet pharmacologique reproductible sur une période de temps étendue ;
- Marge thérapeutique étroite (c'est-à-dire faible différence entre concentrations efficaces et toxiques) ;
- Effets réversibles en cas d'adaptation posologique clinique ;
- Absence de marqueurs facilement mesurables pour évaluer la réponse pharmacologique (comme l'INR, par exemple, marqueur adéquat pour l'anti coagulation orale) ;
- Intervalle thérapeutique établi et validé en clinique (concentrations cibles) ;

- Démonstration d'un meilleur suivi basé sur le STP plutôt que sur le seul jugement clinique ;
- Durée de la thérapie suffisante pour que les patients puissent bénéficier d'un STP (26).

Tableau 2 : Liste non exhaustive des médicaments éligibles au suivi thérapeutique pharmacologique

Niveau de preuve selon la société française de Pharmacologie et de thérapeutique (SFTP)	Médicaments	Arguments
Indispensables	Aminosides (Gentamicine, Amikacine)	Recommandations de l'agence national des sécurités du médicament de et des produits de santé Toxicité rénale du médicament
	Lithium	Les caractéristiques du produit Interactions médicamenteuses Impact de la fonction rénal
	Digoxine	La fonction rénale
	Ciclosporine , Tacrolimus	Variabilité de la PK Réponse clinique difficile
Recommandés	Glycopeptides	Toxicité rénale du médicament
	Antidépresseurs tricycliques , Antipsychotiques et Antiépileptiques	Pas de lien entre la dose et la concentration Intérêt du STP démontré par des essais cliniques
	Théophylline	Forte variabilité de PK
	Ribavirine, Antiviraux	Forte variabilité des PK
	Isoniaside	Forte variabilité des PK

I.4 Anti-infectieux et STP :

Plusieurs anti-infectieux possèdent un intervalle thérapeutique limité et on va s'intéresser particulièrement aux aminoglycosides dont L'effet bactéricide est lié à la concentration au pic qui devrait être de cinq à dix fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) (bactéricidie concentration-dépendante), alors que leur toxicité rénale et auditive est liée à l'exposition totale (reflétée par le taux résiduel).

Un STP de routine est recommandé, avec adaptation posologique formelle (sauf si administration journalière unique avec fonction rénale normale). Traditionnellement, taux résiduel et taux au pic sont mesurés ensemble, c'est-à-dire autour de la même dose(27).

L'un des objectifs d'une antibiothérapie est d'assurer une éradication et /ou une diminution de l'inoculum bactérien rapide et d'éviter l'apparition de résistances.

Une inadéquation du traitement, inhérente aux molécules utilisées ou liée à des intervalles inadaptés entre les prises, se révèle néfaste à la fois pour le patient et pour la communauté par l'augmentation du risque d'apparition de résistance.

La prise en compte des différents paramètres prédictifs de l'efficacité de la molécule utilisée, que sont les paramètres pharmacocinétiques : demi-vie d'élimination, volume de distribution, concentrations sériques et tissulaires, C_{\min} et pharmacodynamiques : bactéricidie, temps ou concentration-dépendante, effet post antibiotique...) est donc primordiale.

Tableau 3 : Différents paramètres du suivi thérapeutique pharmacologique

Nom commun	Voie D'administration	Posologie moyenne DU (70kg)	Répétition des doses	Doses maxima/j	Pic sérique moyen (µg/ml)	T.1/2 (h)	% Liaisons protéines
Streptomycine	I.M	500 mg	12h	2g	15-20	2,5-3	30 à 35%
Kanamycine	I.M	500mg	12h	1g	20	2-2,5	2 à 3%
Gentamicine	I.M	80mg	8h	240mg	4	2-2,5	3%
Tobramycine	I.M	75mg	8h	225mg	4	2-2,5	3%
Amikacine	I.M	350mg	8h	1g	20-22	2-2,5	2 à 3%

II. Paramètres pharmacocinétiques PK importants en antibiothérapie :

Pour être efficace, un antibiotique doit rencontrer le germe au site même du foyer infectieux. Or, la pénétration tissulaire dépend non seulement du tissu infecté mais aussi du schéma posologique retenu. Quand elles sont disponibles, les données cinétiques tissulaires permettent d'établir les modalités d'administration offrant la meilleure adéquation possible entre profils pharmacocinétiques et modes de bactéricidie *in vitro*, tout en intégrant l'éventualité d'un EPA. (Figure 3).

Le raccourcissement de la durée de l'antibiothérapie est de plus en plus envisageable grâce à la mise à disposition de molécules ayant à la fois une grande efficacité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques optimisées, principalement la demi-vie d'élimination et la pénétration tissulaire (28).

II.1 Volume de distribution :

Le volume apparent de distribution V_d , propre à chaque antibiotique, correspond au volume fictif dans lequel serait dissoute la quantité administrée afin d'obtenir la concentration observée dans le plasma à T_0 . Il tient compte de la distribution extravasculaire qui dépend elle-même de la fixation protéique plasmatique et tissulaire (seule la fraction libre est susceptible de diffuser dans les tissus) mais aussi de ses propriétés physico-chimiques déterminant sa capacité à diffuser à travers les membranes biologiques.

La vitesse de distribution dépend quant à elle de la perméabilité membranaire ou du débit de perfusion sanguine qui assure le transport de l'antibiotique dans les tissus. Le Vd varie en fonction du patient : il est souvent augmenté chez les patients de réanimation et des brûlés (augmentation de la perméabilité capillaire : œdèmes ; hypoalbuminémie : sepsis, dénutrition, brûlures ; défaillance rénale, hépatique, cardiaque ; apports hydrosodés importants ; ventilation mécanique).

II.2 Demi-vie d'élimination :

C'est l'une des caractéristiques pharmacologiques essentielles de tout antibiotique. La durée de la demi-vie d'élimination est fonction des propriétés physico-chimiques de la molécule, de sa liaison aux protéines sériques ou tissulaires ou de sa captation par les cellules phagocytaires. Elle est proportionnelle au Vd et inversement proportionnelle à la clairance totale selon la formule suivante : $T_{1/2} = 0,693 \times Vd / Cl$.

La demi-vie plasmatique est utilisée pour déterminer le temps nécessaire pour l'obtention d'un état d'équilibre ($5 t_{1/2}$). Elle permet aussi de définir la dose de charge pour les médicaments ayant une demi-vie longue (plus de 20 h). Ce paramètre varie considérablement chez les patients en réanimation ; les sujets insuffisants rénaux, les enfants.

II.3 Clearance plasmatique :

Elle est définie par la formule suivante : $Cl = Dose / AUC$, où l'AUC correspond à la surface sous la courbe décrivant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps. L'AUC donne une mesure globale de la quantité totale de médicaments auquel est exposé l'organisme. De nombreux ATB ont une clairance rénale (hydrophile non métabolisé) : leur élimination est liée à la fonction rénale et au débit de perfusion du rein.

Ainsi, de grandes variations de ce paramètre pharmacocinétique peuvent exister au sein d'une même famille ou entre les différentes familles d'antibiotiques. Ce paramètre intervient dans le choix de la fréquence d'administration de l'antibiotique, en rapport avec son efficacité, sa diffusion tissulaire, sa toxicité, et son éventuel effet post-antibiotique (29).

III. Notions des concentrations plasmatiques :

III.1 Concentration sérique à l'équilibre :

C'est la concentration obtenue au plateau d'équilibre lors d'une perfusion continue.

III.2 Concentration maximale :

Le pic correspond à la plus forte concentration plasmatique en antibiotique obtenue après son administration. C'est un paramètre majeur de l'efficacité de l'antibiotique concentration-dépendant.

III.3 Concentration résiduelle :

C_{\min} ou creux, correspond à la concentration plasmatique en principe actif obtenue à la fin d'un intervalle d'administration d'un médicament soit juste avant la prise suivante. Ce paramètre permet également de juger le niveau d'accumulation d'un antibiotique dans l'organisme et donc le niveau de risque de toxicité.

III.4 T_{\max} :

C'est le temps nécessaire pour l'obtention de la concentration maximale. Il est spécifique à chaque molécule et dépend de la voie d'administration.

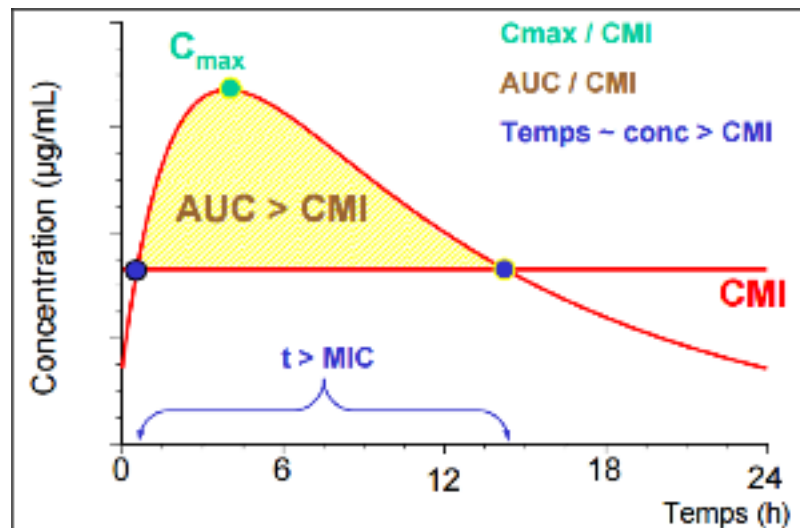


Figure 2 : Paramètres PK en relation avec l'activité des ATB.

IV. Paramètres pharmacodynamiques PD importants en antibiothérapie :

Quel que soit l'antibiotique, il est primordial que ses caractéristiques pharmacocinétiques ainsi que les modalités de son utilisation soient en adéquation avec ses caractéristiques pharmacodynamiques (à savoir ses modalités de bactéricidie dynamique).

Il importe donc de connaître les paramètres pharmacodynamiques prédictifs de son efficacité bactériologique et de son aptitude à prévenir l'émergence de résistance, et de connaître les valeurs pré-requises pour ces paramètres afin de les optimiser par des posologies et des schémas adaptés.

Les antibiotiques sont classés suivant le critère pharmacodynamique prédominant de leur activité bactéricide : concentration-dépendant (ex. Aminosides) ou temps-dépendant (ex. Glycopeptides).

L'efficacité des antibiotiques à bactéricidie concentration-dépendante sera d'autant plus rapide et intense que la C_{max} sera élevée. Celles des antibiotiques à bactéricidie temps-dépendante est corrélée au temps de contact entre l'antibiotique et la bactérie au-delà d'une concentration seuil supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

IV.1 Concentration minimale inhibitrice (CMI) :

La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe toute croissance visible d'un organisme après 24h d'incubation dans un milieu de croissance spécifique.

IV.2 Effet post-antibiotique (EPA) :

L'EPA correspond au maintien du pouvoir bactériostatique d'un antibiotique alors que sa concentration est inférieure au seuil d'efficacité. La durée de l'effet post-antibiotique permet de déterminer l'intervalle d'administration (la fréquence) optimal. Il est étroitement lié à une longue demi-vie d'élimination, puisqu'il dépend de la concentration en antibiotique et du temps de contact entre la bactérie et celui-ci.

L'EPA apparaît plus important pour les antibiotiques dont le mode d'action est d'inhiber la synthèse protéique ou la réplication de l'ADN, et semble lié à la vitesse de l'efflux des antibiotiques du cytoplasme des bactéries. (30). Toutefois, il faut noter que l'EPA décroît avec le temps, c'est-à-dire que de la première dose sera plus importante que celle des doses suivantes : c'est la réaction adaptative.

V. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine :

V.1 Justification du STP pour la gentamicine :

Selon la Société française de pharmacologie et thérapeutique, le suivi thérapeutique des aminosides est considéré comme indispensable lors de traitements en plusieurs administrations journalières, et fortement recommandé lors de traitements en dose unique journalière. En effet, la gentamicine présente simultanément :

- Une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, se traduisant par une grande variabilité des concentrations sanguines pour une même dose administrée ;
- Une relation concentration-effet bien démontrée, tant pour les effets thérapeutiques que pour les effets toxiques ;
- Une toxicité potentielle importante, rénale et auditive.

V.2 Relation entre les concentrations et les effets pharmacologiques et toxiques :

L'activité antibactérienne des aminosides se caractérise par une activité bactéricide rapide et intense, dont l'importance est proportionnelle à la concentration en antibiotique.

Cet effet bactéricide est très intense (le nombre de bactéries survivantes à 24 heures est souvent inférieur à 0,01 % de l'inoculum initial), très rapide (vitesse de bactéricidie élevée) et dépend étroitement de la concentration sérique maximale (ou pic).

Moore et al ont observé une relation pratiquement linéaire entre le ratio C_{max}/CMI et la réponse clinique. De plus, ce travail a montré que :

- L'effet post-antibiotique contre les bactéries à Gram négatif est prolongé avec l'utilisation de fortes doses ;
- Une saturation de la réabsorption tubulaire rénale existe ;
- La diminution de la résistance adaptative est liée à des concentrations faibles d'aminosides, voire indétectables, favorisées par la stratégie de la dose unique journalière ou l'augmentation de l'intervalle entre les administrations.

CHAPITRE 3

Pharmacologie de la Gentamicine

I. Structure chimique de la gentamicine :

Dans le cas de la gentamicine, les oses sont fixés par des liaisons osidiques engageant les hydroxyles portés par les carbones 4 et 6 du desoxy-2D-streptamine. Etant donné leur origine naturelle, certains aminosides sont utilisés en thérapeutique sous forme de mélange comme c'est le cas pour la gentamicine (31). La gentamicine est un mélange formé de trois composants ayant sensiblement la même activité (32). (Figure 1).



Figure 3 : La structure de la gentamicine.

II. Formes pharmaceutiques et présentation :

La gentamicine est disponible sous forme d'ampoules injectables de 10mg/1ml, 40mg/2ml, 80mg/2ml et 160mg/2ml. Elle est aussi disponible sous forme de solution pour inhalation et sous forme de collyre.



Figure 4 : Formes pharmaceutiques de la gentamicine.

III. Pharmacocinétique :

III.1 Absorption :

La gentamicine est ionisée dans les milieux biologiques, sous forme de polycations, et n'est donc quasiment pas absorbée par le tube digestif C'est la raison pour laquelle elle est administrée par voie parentérale lorsqu'un effet systémique est recherché.

La voie orale est réservée aux décontaminations digestives. Par injection intramusculaire, la résorption est excellente avec une biodisponibilité voisine de 100%. La vitesse de résorption connaît cependant des variations importantes. Ainsi, le temps d'obtention du pic sérique, habituellement de 30 à 90 minutes, peut dépasser six heures chez l'insuffisant rénal et le sujet âgé. Administrée par voie locale, pleurale et péritonéale, la gentamicine diffuse de façon systémique. (Houot M, Weiss E, Groh M, Grall I, Zahar JR. Aminoglycosides: de la théorie à la pratique. EMC – Maladies infectieuses. 2014 ;11(3) :1-11 [Article 8-004-D-10])

En général, la gentamicine est administrée en perfusion intraveineuse de courte durée de 30 min, le « pseudo-pic » sérique utilisé pour mesurer l'efficacité est obtenu 30 minutes après la fin de la perfusion intraveineuse.

III.2 Distribution :

Après administration par voie parentérale, la gentamicine est retrouvée dans la plupart des tissus et liquides biologiques. Son volume apparent de distribution varie de 0,24 à 0,32 l/kg.

Elle possède une bonne diffusion dans les tissus, les séreuses (sauf le LCR), le placenta, le liquide amniotique. La diffusion dans le LCR augmente lors de l'inflammation des méninges. Des concentrations de l'ordre de 40 % et plus de la concentration sérique sont retrouvées dans les sécrétions bronchiques, l'os infecté, le liquide et le tissu synovial, la peau, la plèvre, la cavité péritonéale et le liquide d'ascite (33).

III.3 Élimination :

Pour la gentamicine, 99 % de la dose administrée est éliminée sous forme inchangée, essentiellement par voie rénale. Il existe un retard d'élimination les deux premiers jours : 40 % de la dose quotidienne, puis la fraction de la dose quotidienne éliminée augmente pour atteindre 90 à 100 % au bout d'une semaine (34).

III.4 Pharmacocinétique PK et terrains particuliers :

Des études ont montré que le volume de distribution et la demi-vie étaient très variables chez des patients de chirurgie (n = 242) présentant une fonction rénale normale : la demi-vie et le volume de distribution moyens [extrêmes] étaient respectivement égaux à 2,2 h [0,4-13,4] et 0,2 L/kg [0,06-0,63] (35).

Ainsi, chez le nouveau-né et l'enfant, des modifications du volume de distribution sont

observées en raison du contenu en graisse et en eau différent de celui de l'adulte. Les valeurs du volume de distribution peuvent varier de 0,5 à 0,7 L/kg chez le nouveau-né prématuré jusqu'à 0,25 L/kg chez l'adolescent (36).

Chez le nouveau-né et l'enfant, la clairance de la gentamicine dépend de la maturation de la fonction rénale qui elle-même dépend de l'âge gestationnel et de l'âge post-natal. Les valeurs adultes de la clairance rénale sont atteintes 6 à 12 mois après la naissance.

Chez le sujet âgé, la clairance de la gentamicine décroît en fonction de l'altération de la fonction rénale observée chez ces patients. Les modifications de la composition corporelle en eau chez le sujet âgé pourraient expliquer les modifications du volume de distribution des aminosides observées.

Les patients présentant une péritonite ou une insuffisance cardiaque congestive ont un volume de distribution plus important alors que les patients déshydratés ont un volume de distribution plus faible. Par ailleurs, le volume de distribution de ces patients peut aussi varier au cours du traitement.

Les patients présentant des brûlures étendues vont aussi avoir des paramètres pharmacocinétiques modifiés : clairance augmentée, modification du volume de distribution liée aux états de déshydratation ou d'hyperhydratation.

Les patients atteints de mucoviscidose pourraient aussi présenter une augmentation de la clairance totale et du volume de distribution. Chez les patients de réanimation, une augmentation du volume de distribution a été rapportée chez les patients présentant un état de choc septique ou nécessitant un remplissage vasculaire important (37).

Chez les femmes enceintes les indications doivent être limitées aux tableaux cliniques sévères en l'absence d'alternative. Dans le cas d'une exposition en cours de grossesse, il est souhaitable d'évaluer la fonction auditive du nouveau-né (oto-émissions).

Chez les femmes qui allaitent le traitement par la gentamicine est possible.

Chez le patient neutropénique, il existe une augmentation de la clairance rénale et du volume de distribution, ainsi qu'une diminution de la demi-vie plasmatique. Toutefois, du fait de l'absence de polynucléaires neutrophiles, l'effet post antibiotique semble diminué, voire absent.

IV. Mécanismes d'action et relation structure-activité :

La gentamicine traverse la membrane externe par des canaux aqueux et est transportée activement à travers la membrane cytoplasmique jusqu'au cytosol. Comme le transport nécessite de l'oxygène, la gentamicine n'est pas active sur les bactéries anaérobies ou dans des conditions anaérobiques. Comme tous les aminoglycosides, la gentamicine est bactéricide par perturbation de la synthèse des protéines et agit sur les bactéries dans la phase active et dormante. Les caractéristiques antibactériennes de la gentamicine peuvent être décrites par un effet concentration-dépendant, un effet post-antibiotique et une résistance adaptative.

V. Spectre d'activité :

La gentamicine est indiquée principalement pour le traitement des infections par des bactéries à Gram négatif. L'utilité contre les Grams positifs est très restreinte. A l'exception des infections urinaires, la gentamicine n'est pas suffisamment active en monothérapie et toujours utilisée en combinaison avec un autre antibiotique.

Les espèces naturellement sensibles sont : staphylocoques méticilline sensibles ; *Listeria monocytogenes* ; *Haemophilus influenzae* ; *Branhamella catarrhalis* ; *Campylobacter* ; *Pasteurella* ; *Escherichia coli* ; *Shigella* ; *Salmonella* ; *Citrobacter diversus* ; *Proteus mirabilis* ; *P. vulgaris* ; *Morganellamorganii* ; *Klebsiella pneumoniae* ; *Koxytoca* ; *Yersinia*.

Les espèces résistantes sont streptocoques ; entérocoques ; *Pseudomonas cepacia* ; *Xantomonas maltophilia* ; *Flavobacterium sp.*, *Alcaligenes dentrificans* ; *Providencia stuartii* ; bactéries anaérobies strictes (*Chlamydiae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasmes*, *Rickettsies* ; *Nocardia* ; staphylocoques méticilline résistants ; *Acinetobacter baumannii*).

Le synergisme de la gentamicine avec les bêta-lactamines peut être bénéfique en cas de traitement d'infections à entérocoques ou d'infections à streptocoque sensible. En traitement synergique, la gentamicine est active contre et *Staphylococcus epidermis*. Il est postulé que l'effet synergique entre la gentamicine et les bêta-lactamines ou la vancomycine est lié à l'augmentation de la porosité de la paroi bactérienne qui permet le passage de la gentamicine à l'intérieur de la cellule (38).

VI. Indications et posologies :

L'utilisation de la gentamicine en monothérapie est rare et correspond essentiellement à la prise en charge de certaines infections urinaires (pyélonéphrites aiguës de l'adulte ou de l'enfant, notamment en cas d'allergie aux β -lactamines ou de résistance aux céphalosporines de troisième génération, pyélonéphrites aiguës gravidiques, etc.). Très souvent, la gentamicine est utilisée en association dans le but de rechercher une synergie bactéricide ; prévenir l'émergence de résistances ou élargir le spectre d'activité du traitement dans les infections graves.

VI.1 Modalités d'administration :

Dans la quasi-totalité des situations, la gentamicine doit être utilisée en dose unique journalière. Les données de la littérature montrent que cette modalité d'administration :

- Permet d'optimiser les paramètres PK/PD ($\text{CMI} \geq 8$ à 10) : seule la DUJ permet d'atteindre les objectifs PK/PD sur de nombreuses souches bactériennes, en particulier *Pseudomonas aeruginosa* ;
- Favorise les passages tissulaires en raison de gradients de concentration plasma / tissus plus élevés ;
- Possède une efficacité clinique au moins identique à une administration répartie en plusieurs

injections quotidiennes ;

- Est responsable de toxicités rénales et auditives comparables, voire inférieures ; avec une diminution du risque d'émergence de mutants résistants.

Il est possible d'utiliser la DUJ dans les cas suivants :

- Patient de moins de 65 ans ;
- Fonction rénale normale ;
- Traitement <7 jours ;
- Absence de neutropénie ;
- Pour les infections à Gram à négatif sauf *Pseudomonas* et *Serratia*.

VI.2 Indications :

- Chocs septiques non documentés ;
- Traitements probabilistes des infections à risque (infections nosocomiales tardives, infections sur corps étranger) ;
- Sujets à risque (immunodéprimés en sepsis sévère, nouveau-nés, mucoviscidose) ;
- Certaines infections urinaires ;
- Infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase (*Serratia spp.*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*), certaines infections à entérocoques ou à streptocoques viridans et du groupe B ;
- Endocardites infectieuses à coques à Gram positif et à *Bartonella spp.* ;
- Listérioses et méningites à *Listeria monocytogenes* ;
- Peste.

VI.3 Marge thérapeutique :

Il convient de définir deux zones thérapeutiques :

- Administration en doses fractionnées :

$$5 \mu\text{g/ml} < C_{\text{max}} < 12 \mu\text{g/ml}.$$

$$C_{\text{min}} < 2 \mu\text{g/ml}$$

- Administration en DUJ :

$$C_{\text{max}} : 15 \text{ à } 20 \mu\text{g/ml} \quad C_{\text{min}} : < 2 \mu\text{g/ml}.$$

Tableau 4 : Posologie journalière des aminosides (voie parentérale)

Aminoside	Voie	Adulte (70kg)	Enfant
Gentamicine	IM-IV	3-4,5 mg/kg (3 F)	5mg/kg (3F)
	IR (ventric)	5-10 mg/kg (20mg)	0,3mg/kg
Streptomycine	IM	0,5-1,5 g (1-2 F)	25-50mg/kg (1-2 F)
	IR	20-50mg	1-2mg/kg
Kanamycine	IM-(IV)	15mg/kg (2-4 F)	10-30mg/kg
	IR	50mg	5-25mg
Amikacine	IM	15-20mg/kg	15mg/kg (2 F)
Tobramycine	IM-(IV)	3-5mg/kg	3-7,5mg/kg (3 F)
	IR-(ventric)	5-10mg/kg	

VII . Contre-indications :

Les contre-indications de la gentamicine sont discutables : allergies aux aminosides, aux sulfites et au parabène ; myasthénie ; insuffisance rénale ; hypo-acousie ; sujet de moins de 50 Kg...

VIII . Effets indésirables et surdosage :

La néphrotoxicité et l'ototoxicité sont les effets indésirables et les plus redoutés de la gentamicine. D'autres effets indésirables sont : blocage neuromusculaire, hypersensibilité (utilisation topique), toxicité hématologique et nerveuse, effets indésirables gastro-intestinaux (39).

IX . Interactions médicamenteuses

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'est décrite à ce jour. La gentamicine potentialise l'action des agents curarisants, des myorelaxants et de certains anesthésiques généraux. Les diurétiques puissants (furosémide, acide étacrynique...), eux-mêmes ototoxiques, augmentent la concentration plasmatique de gentamicine, et par là même ses effets indésirables.

- Associations contre-indiquées : Céfaloridine, dérivés du platine, autres aminosides.

- Associations déconseillées : elliptinium, polymyxines, toxine botulique.
- Associations à prendre en compte : amphotéricine B en IV, céphalosporines Injectables, ciclosporine, curarisants, diurétiques de l'anse, tacrolimus, vancomycine, Zalcitabine.
- Associations synergiques : β -lactamines (sans les mélanger en perfusion car Incompatibilité), acide fusidique, fosfomycine, rifampicine, vancomycine, Teicoplanine, fluoroquinolones, macrolides, Synergistines.

En raison du risque d'incompatibilité physicochimique, le mélange dans le même flacon de perfusion avec d'autres médicaments n'est pas recommandé, en particulier avec l'héparine et les β -lactamines (pénicillines et céphalosporines) (40).

Partie Pratique

Objectifs

Objectif principal :

L'objectif principal de notre étude est de démontrer l'intérêt et l'importance primordiale du suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine.

Objectifs secondaires :

- Optimiser l'utilisation de la gentamicine dans le milieu hospitalier afin d'assurer un maximum d'efficacité et de sécurité. (Paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques).
- Détermination des résistances acquises des souches bactériennes aux antibiotiques des patients infectés, traités à la gentamycine et étude de la CMI à la gentamycine.

I. Matériels

I.1 Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale qui a porté sur dix patients hospitalisés en soins intensifs recevant la gentamicine.

I.2 Période de l'étude :

Cette enquête a duré trois mois, une période pour le recueil des prélèvements des patients traités par la gentamicine et une autre période à été consacré pour l'évaluation toxicologique et microbiologique.

I.3 Lieu de l'étude :

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

Services cliniques : c'est une étude monocentrique sur les patients hospitalisés au service de réanimation médicale, au service des brûlés et aux urgences chirurgicales du CHUC.

Service de microbiologie : Laboratoire de Microbiologie du CHUC (traitement des prélèvements pathologiques et détermination des CMI)

Service analytique : Laboratoire de Toxicologie du CHUC (dosage des antibiotiques).

I.4 Population de l'étude :

Patients : (féminins et masculins) hospitalisés aux services cliniques susmentionnés recevant une antibiothérapie curative ou probabiliste à la gentamicine.

Critères d'inclusion : Enfants et adultes, sous antibiothérapie à base de gentamicine (associés ou non à d'autres agents anti-infectieux), en perfusion intraveineuse exclusive pendant au moins 72 heures.

I.5 Considérations éthiques :

Les médecins chefs des services ont été sollicités, ils ont été informés sur l'intérêt, les modalités de l'étude et l'innocuité des procédures (prélèvements sanguins et sites infectieux).

Ils étaient en outre rassurés sur la confidentialité des renseignements et des résultats, qui ne seraient utilisés qu'à des fins scientifiques conformément à l'article 168/2 de la loi 90-17 du 31-07-90- J.O. du 15-08-90. Leurs autorisations ont été obtenues.

I.6 Appareils :

-Le système analyseur SIEMENS Viva-E (Figure 5) pour le dosage de la Gentamicine VIVA-E 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.

-Le turbidimètre pour la préparation des suspensions bactériennes.

-Le réfrigérateur pour la conservation des échantillons des patients.

-L'étuve pour l'incubation et la pré-incubation.

-La centrifugeuse pour la préparation des échantillons des patients (Figure 6).

-L'automate MicroScan Walkaway 96 Plus Siemens pour l'identification des souches bactériennes et la détermination de leur CMI.

I.7 Réactifs :

Le coffret-réactifs Test EMIT[®] 2000 Gentamicine Plus.

- Réactif 1 Anticorps/Substrat (flacon de 28ml) : Anticorps monoclonaux de souris antigentamicine (8,5µg/ml) ; glucose-6-phosphate (22mM) ; nicotinamide adénine dinucléotide (18mM) ; conservateurs, notamment de l'azide de sodium à < 0,1% ; stabilisants.
- Réactif 2 Enzymatique (flacon de 14ml) : Gentamicine marqué à la glucose-6- phosphate déshydrogénase bactérien (0,46 U/ml) ; tampon tris ; conservateurs, notamment de l'azide de sodium à < 0,1% ; stabilisants.
- Coffret-Calibrateurs EMIT[®] 2000 Gentamicine Plus Six flacons (A, B, C, D, E, F) de 14 ml chaque contenant des concentrations de gentamicine allant de 0 ; 0,6 ; 2 ; 6 ; 10 µg/ml.

I.8 Consommables :

Tubes héparine (Figure 9) ;

Tubes eppendorf ; godets cupules ; seringues et épicroâniennes ;

Gants purifiés ; compresses stériles ; portoir ; micropipettes, embouts ; pipettes pasteur ; tubes à écouvillon stérile ;

Milieux d'identification comme :

Gélose Mueller-Hinton ;

Disques d'antibiotiques ;

Eau distillée ; eau physiologique.



Figure 5 :
Analyseur viva-E.



Figure 6:
Centrifugeuse.



Figure 7 :
Échantillons des patients.



Figure 8 :
Calibrateurs gentamicine plus.



Figure 9 :
Tube héparine.

II. Méthodes

II. Méthodes toxicologiques :

II.1 Principe de la méthode de dosage :

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

II.1.1 Dosage de la Gentamicine par une technique immuno-enzymatique :

EMIT (Enzyme Multiplied-based immunoassay Technology) est une technique de dosage immuno-enzymatique en phase homogène utilisée pour l'analyse de composés spécifiques dans les liquides biologiques.

Le test est basé sur la compétition entre le médicament dans l'échantillon et le médicament marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH) pour occuper les sites de liaison des anticorps.

L'activité enzymatique diminue lors de la liaison avec l'anticorps ; par conséquent, la concentration du médicament dans l'échantillon peut être mesurée en termes d'activité enzymatique.

L'enzyme activée convertit le nicotinamide adénine dinucléotide oxyde (NAO) en NADH. Ce qui entraîne une modification de l'absorbance qui peut être mesurée par spectrophotométrie. La G6P-DH sérique endogène ne perturbe pas le dosage puisque la coenzyme n'est réduite que par l'enzyme d'origine bactérienne (*Leuconostoc mesenteroides*) utilisée dans le test (Figure 10).

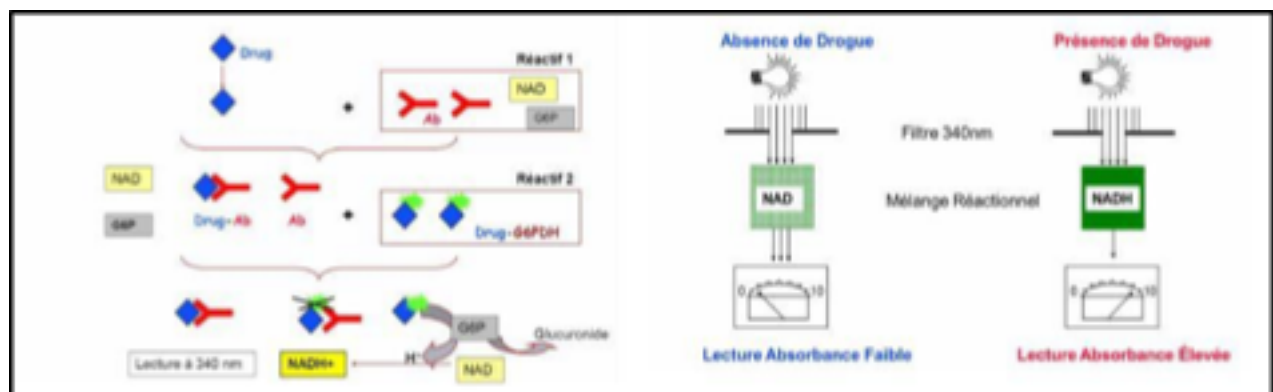


Figure 10 : Principe de dosage par technique EMIT et méthode de mesure.

II.2 Procédure du suivi thérapeutique :

II.2.1 Phase pré-analytique :

II.2.1.1 Informations et renseignements :

Des passages réguliers chaque jour à partir de 9h du matin ont été effectués durant toute la période de l'étude dans les services concernés afin de sélectionner les patients candidats à l'étude en consultant les fiches de traitement.

Avant de procéder aux prélèvements sanguins, les fiches de renseignements sont dument remplies pour chaque patient admis à l'étude à partir de leurs dossiers médicaux. Les informations sont recueillies, les antécédents médicaux, le type d'infection, les pathologies associées, les traitements associés, l'évolution et la réponse à l'antibiothérapie, les examens biologiques ; toutes ces informations sont indispensables pour l'interprétation des résultats.



CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
Dr BENBADIS CONSTANTINE
Laboratoire de toxicologie



Dosage de la GENTAMICINE

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 11 : Fiche de renseignement utilisé

II.2.1.2 Nature du prélèvement :

Le sang veineux ou artériel est recueilli dans des tubes contenant de l'anticoagulant héparine de lithium (LH) sans gel séparateur. Le volume prélevé était entre 2 et 4ml. En m'assurant de ne pas prélever au niveau du bras où passe la perfusion mais à partir du bras opposé.

Moment des prélèvements : les prélèvements sont effectués, juste avant l'administration (C_{\min}) et 30 minutes après la fin de la perfusion (C_{\max}).

NB : On doit s'assurer que le patient ne présente pas un ictère ou une acidose lactique, et un état de jeun n'est pas nécessaire.

II.2.1.3 Acheminement et conservation des prélèvements :

Les prélèvements ont été acheminés directement au laboratoire de toxicologie à température ambiante ($< 25^{\circ}\text{C}$).

Dans la demi-heure, le sang total a été centrifugé à 2500 tour/min pendant 15 minutes, par la suite, 300 μl de plasma sont récupérés dans des tubes à hémolyse et sont congelés à -5°C .

NB : La manipulation et le transport de tous les échantillons sont considérés comme potentiellement infectieux.

II.2.2 Phase analytique :

II.2.2.1 Procédure technique pour le dosage de la Gentamicine :

Le test EMIT[®] 2000 Gentamicine Plus de l'analyseur SIEMENS VIVA-E détermine avec exactitude les concentrations totales (fractions liées et non-liées à des protéines) de gentamicine dans le sérum ou le plasma humain contenant 0,25-10 $\mu\text{g/ml}$ (0.5-22 $\mu\text{mol/l}$) de gentamicine.

Même si les échantillons sont hémolysés à une limite détectable, lipidiques ou ictériques, le système reste précis sans aucune perturbation.

Le niveau de sensibilité de ce test est de 0,3 (confirmation) $\mu\text{g/ml}$, cela représente la plus faible concentration mesurable de la gentamicine pouvant être distinguée de 0 $\mu\text{g/ml}$ avec un niveau de confiance de 95%.

Les réactifs du test EMIT[®] 2000 Gentamicine Plus sont fournis prêts à l'emploi et peuvent être utilisés dès leur sortie du réfrigérateur ($2-8^{\circ}\text{C}$).

Ils doivent être transférés uniquement dans des récipients pour réactifs en plastique de l'analyseur.

Les deux flacons réactifs sont installés dans les puits correspondant dans le rotor réactif.

Après utilisation, les flacons des réactifs sont soigneusement refermés avec leurs bouchons d'origine correspondant.

II.2.2.1.a Calibration, validation et contrôle qualité :

Le test EMIT[®] 2000 Gentamicine Plus doit être calibré à l'aide d'une méthode de calibration standard (en 6 points) et pour cela, on analyse les calibrateurs EMIT[®] 2000 Gentamicine Plus (Figure 8) (A, B, C, D, E et F). Un seul échantillon de chaque flacon est nécessaire pour effectuer une calibration, ensuite On met 6 gouttes dans un godet cupule, et de la même manière pour les 6 calibrateurs et on les dépose par ordre de concentration croissant dans le rotor réactif, l'automate est lancé et une courbe d'étalonnage a été obtenue, Un échantillon de chacun des contrôles doit être analysé afin de pouvoir évaluer et valider la calibration du système, on a utilisé pour cela deux concentrations différentes du calibrateur (0,6 et 6 µg/l) et ce contrôle de qualité est fait à chaque fois avant de procéder au dosage automatique des échantillons de patients.

Lorsque la calibration du dosage de gentamicine a été acceptée et mémorisée, tous les échantillons des patients, peuvent être analysés sans effectuer une nouvelle calibration, sauf si un coffret-réactifs portant un nouveau numéro de lot est utilisé ; les valeurs des contrôles se situent hors des limites spécifiées ou un délai de 2 semaines a été dépassé Par contre, on valide le système en testant les contrôles si un nouveau lot de réactifs ayant le même numéro de lot est utilisé. Les calibrateurs Gentamicine Plus sont fournis prêt à l'emploi et peuvent être utilisés dès leurs sortie du réfrigérateur (2-8°C).

II.2.2.1.b Prétraitement des échantillons :

Les tubes se décongèlent à température ambiante et par des petits frottements à la main (15-25°C).

Par la suite, des volumes de 100 µl sont introduits dans des godets cupules tout en s'assurant qu'il n'y a pas des caillots de fibrine ni d'autres particules, les échantillons qui contenaient des particules ou qui ne sont pas homogènes ont été centrifugés à 2500 t/min pendant 15 min, Puis un spécimen de la portion centrale de l'échantillon a été utilisé.

Aucun prétraitement n'est indispensable pour l'analyse. Par contre une dilution de l'échantillon peut être nécessaire si la concentration en gentamicine est trop élevée (>10 µg/ml), et cela avec de l'eau distillée, eau déionisée ou par le calibrateur 0 du kit EMIT[®] 2000 Gentamicine Plus. Il est impératif de n'utiliser que des embouts ou des godets cupules en plastique.

II.2.2.1.c Dosage automatique des échantillons de patients :

On procède par la saisie des échantillons patients dans le système, les godets cupules contenant les échantillons patients sont installés dans les puits correspondant dans le rotor échantillons. On revérifie leurs positions par rapport à la saisie dans le système, l'automate est enfin lancé.



Figure 12 : Lancement du dosage.

II.2.3 Phase post-analytique :

II.2.3.1 Limites des méthodes :

La nétilmicine et la sisomicine (aminoglycosides) dont la structure est similaire à celle de la gentamicine, présentent des réactions croisées importantes avec ce test.

Les aminoglycosides ne sont généralement pas coadministrés en pratique clinique, mais il se peut que plus d'un aminoglycoside soit présent lors du passage d'un traitement à un autre.

Il a été démontré qu'une concentration élevée en B-lactamines (notamment la pipéracilline et la ticarcilline) inactive la gentamicine in vitro.

Les échantillons prélevés chez des patients recevant également d'autres antibiotiques de ce type doivent être dosés immédiatement ou conservés congelés.

II.2.3.2 Normes et remise des résultats :

Les résultats du dosage sont automatiquement donnés par l'analyseur pour chaque échantillon, sans besoin de calculs supplémentaires, en $\mu\text{g/ml}$ à 37°C .

Il est cependant nécessaire de multiplier par le facteur de dilution pour l'échantillon correspondant. Ils sont enregistrés dans le logiciel et imprimés.

Néanmoins, ces résultats numériques doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques, les zones thérapeutiques et autres constatations (le temps écoulé depuis la dernière prise ; le délai entre l'administration et le prélèvement ; les variations individuelles en matière de distribution et d'excrétion) ainsi que les performances et les limites de la technique analytique employée, avant leurs remises.

Il faut se rappeler que les valeurs de référence se basent sur le prélèvement sur une veine périphérique. Une différence entre le taux dans le sang artériel et le sang veineux est possible.

II.2.3.3 Compte rendu de la VALIDATION du dosage de la GENTAMICINE sur VIVA-E :

Les référentiels utilisés pour une validation analytique sont

- ISO 5725 : 1994 - Exactitude et fidélité d'une méthode de mesure
- ISO 17025 : 2005 - Prescriptions générales concernant la compétence des laboratoires d'essai et d'étalonnage
 - Compétences management de la qualité
 - Compétences techniques
- ICH : International Conférence on Harmonisation
 - Q2(R1) 2005: validation of analytical procedures test and methodology
- Agence Européenne des médicaments(EMA) : « Guideline on bioanalytical method validation »
- Commission SFSTP : « Validation des procédures analytiques quantitatives : Harmonisation des démarches »
 - Partie I - Généralités : STP Pharma Prat., 7, 101- 138, 2003
 - Partie II - Statistiques : STP Pharma Prat., 16, 1-31, 2006
 - Partie II - Exemples : STP Pharma Prat., 16, 87 – 121, 2006
- Pharmacopée américaine, USP33-NF28
 - 1225 Validation of compendial methods
- FDA guidance for industry.
 - Analytical procedures and method validation

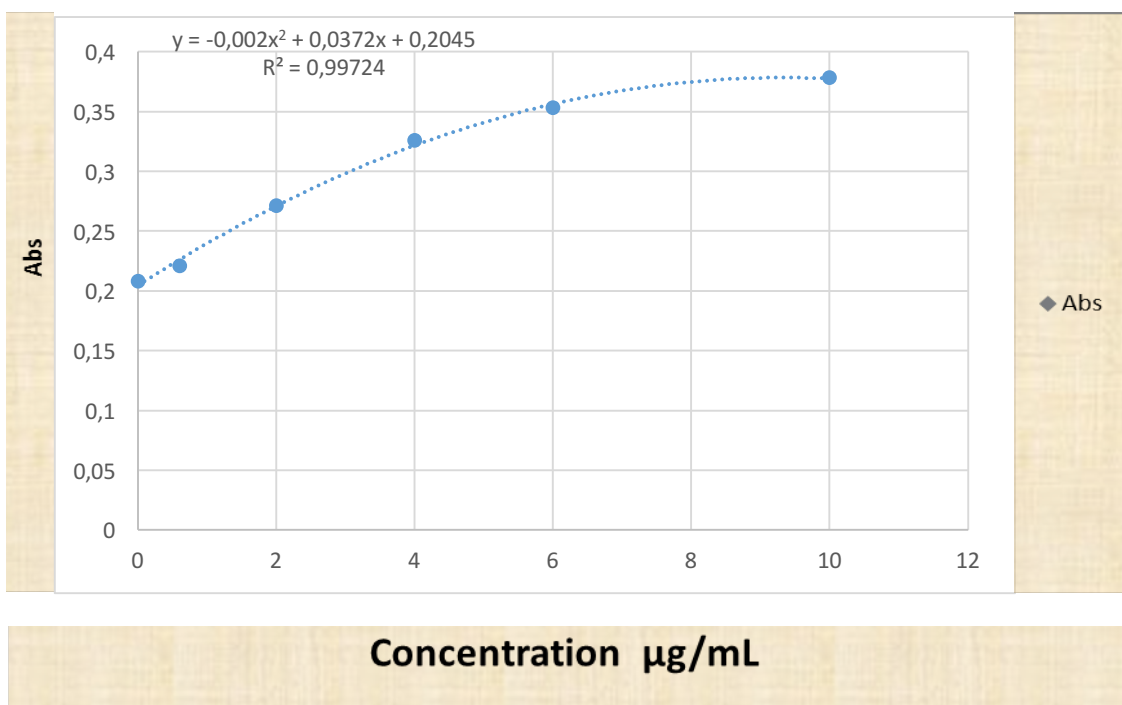
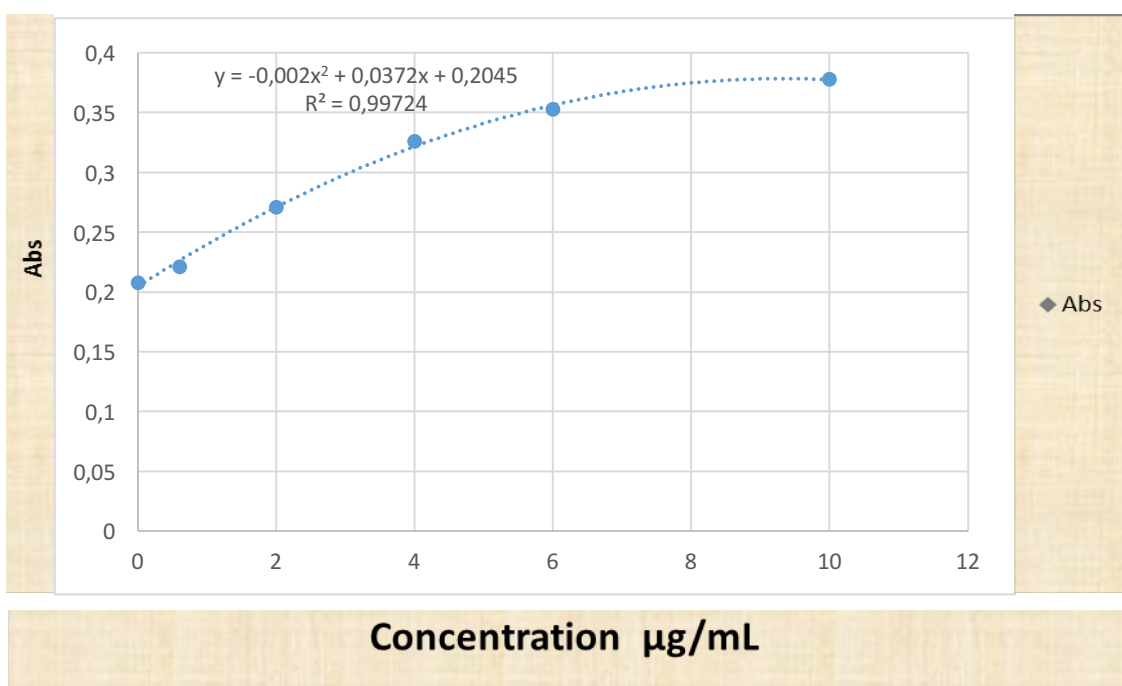
Les recommandations suivies sont celles de la SFSTP 2006.

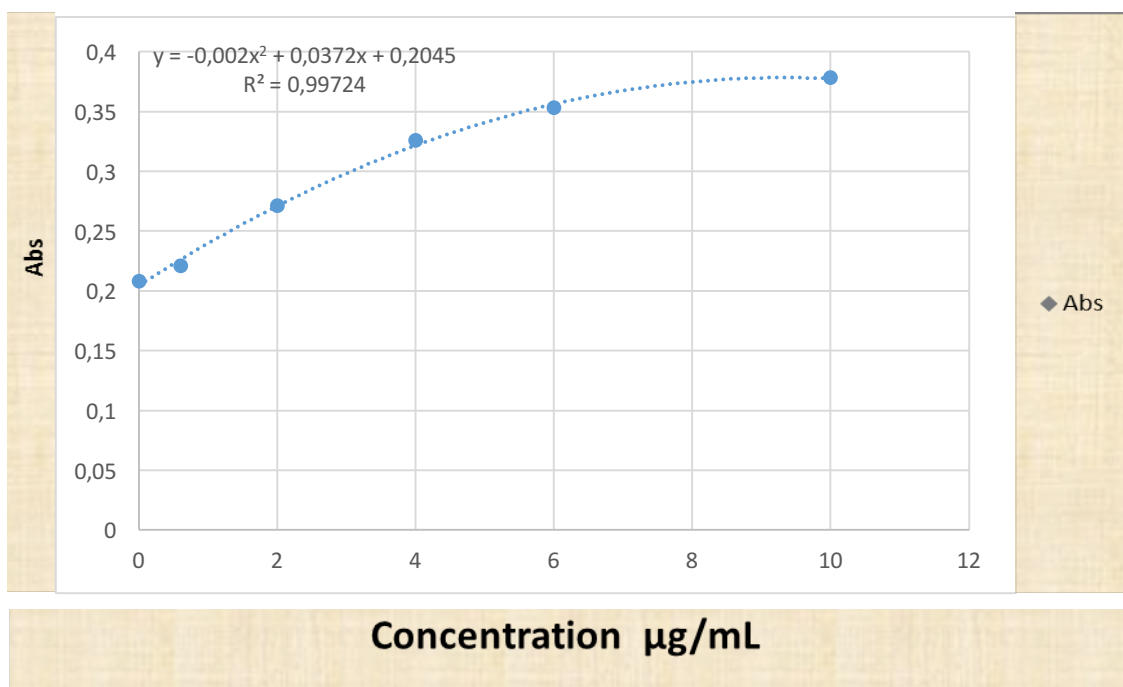
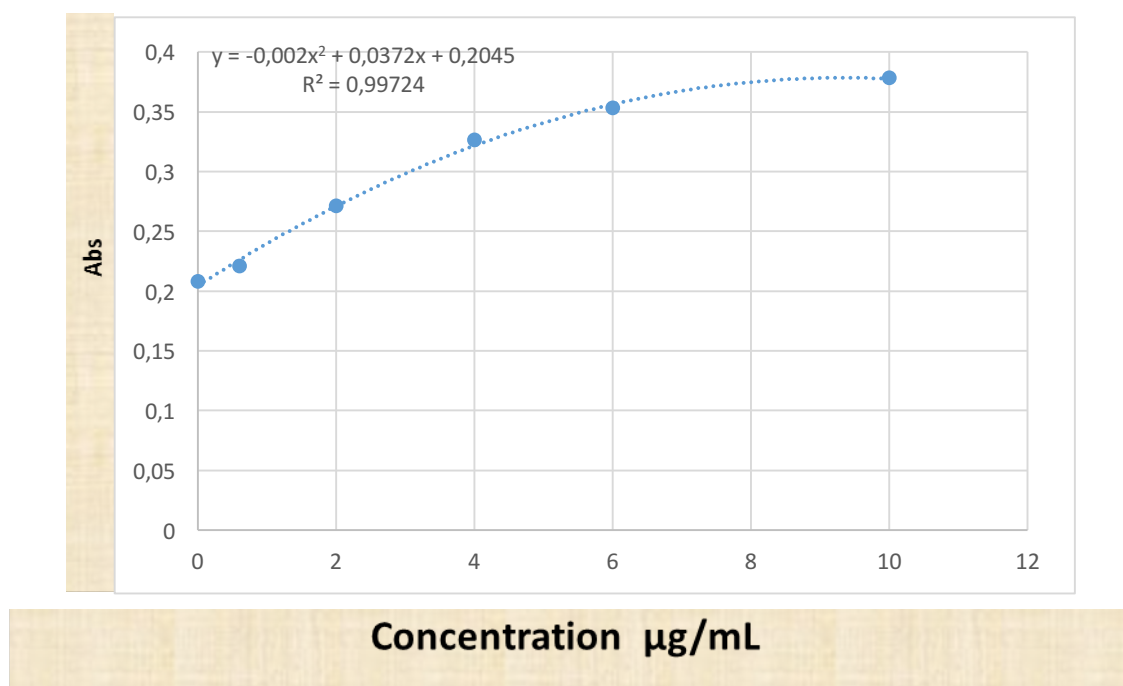
a. Intervalle communicable :

Le coffret Emit® 2000 Gentamicine quantifie les concentrations en gentamicine dans le sérum ou le plasma humain contenant de 0.25 à 10 µg/mL de gentamicine.

Les résultats quantitatifs supérieurs à 10 µg/mL ou plus peuvent être estimés par une dilution et redosage des échantillons fortement concentrés et la multiplication des résultats par le facteur de dilution.

➤ Courbes des trois jours de validation :

Figure 13 : Courbe d'étalonnage du J₁Figure 14 : Courbe d'étalonnage J₂

Figure 15 : Courbe d'étalonnage J₃Figure 16 : Courbes d'étalonnages J₁, J₂, J₃

b. Sensibilité :

La sensibilité est la capacité d'une méthode à pouvoir faire la discrimination entre deux concentrations très voisines.

En pratique : C'est la variation ΔX que peut différencier une méthode pour une variation minimale significative ΔY de la réponse.

Le seuil de sensibilité du coffret Emit® 2000 est égal à 0.25 $\mu\text{g/ml}$. Ce niveau représente la plus faible concentration de la gentamicine qui puisse être différenciée est de 0.25 $\mu\text{g/ml}$ avec un intervalle de confiance de 95%.

c. Spécificité :

La spécificité est la capacité d'une procédure de permettre une évaluation univoque de l'analyte en présence de composé susceptible d'être présent (impuretés, produits de dégradation, matrice,).

Les molécules dont les structures chimiques indiqueraient une réactivité croisée possible ou d'autres thérapies utilisées simultanément ont été testées.

Les molécules mentionnées n'interfèrent pas avec le dosage de la gentamicine EMIT 2000 lorsqu'elles sont analysées en présence de 4 $\mu\text{g/ml}$ d'acide valproïque.

Les tests ont été effectués au niveau ou au-dessus des concentrations pharmacologiques et physiologiques maximales.

d. Exactitude :

Le profil d'exactitude est basé sur une application directe des principes décrits dans les normes de la série ISO 5725 :1994. On y propose un modèle statistique pour estimer l'exactitude (justesse et fidélité) d'une méthode ou de résultats.

Dans le cas d'une validation interne, on peut choisir les exigences minimales suivantes :

- le nombre de séries I égal ou supérieur à 3. Une série peut être représentée par un jour.
- le nombre constant de répétitions par série et par niveau J égal ou supérieur à 2.
- le nombre de niveaux de concentration K égal ou supérieur à 3. Il est indispensable d'avoir $K \geq 3$ car on pourra alors vérifier la linéarité entre les concentrations des valeurs de référence et les concentrations retrouvées.

Dans notre travail, nous avons choisi 3 niveaux de contrôle à savoir ;

Niveau 1 : 0.6 $\mu\text{g/ml}$;

Niveau 2 : 4 $\mu\text{g/ml}$;

Niveau 3 : 10 $\mu\text{g/ml}$;

Chaque jour les 3 niveaux de contrôle sont répétés 3 fois pendant 3 jours. Les résultats sont les suivants :

Premier jour :

Tableau 5 : Concentrations calculées des niveaux de contrôles du premier jour

Concentration introduite ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration calculée ($\mu\text{g/ml}$)		
	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Contrôle 1	0.4	0.7	0.6
Contrôle 2	4	3.9	4
Contrôle 3	9.5	9.9	10

Deuxième Jour :

Tableau 6 : Concentrations calculées des niveaux de contrôles du deuxième jour

Concentration introduite ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration calculée ($\mu\text{g/ml}$)		
	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Contrôle 1	0.6	0.8	0.8
Contrôle 2	4.9	4.6	4.6
Contrôle 3	10	10	10

Troisième Jour :

Tableau 7 : Concentrations calculées des niveaux de contrôles du troisième jour

Concentration introduite ($\mu\text{g/ml}$)	Concentration calculée ($\mu\text{g/ml}$)		
	Essai 1	Essai 2	Essai 3
Contrôle 1	0.9	0.6	1.1
Contrôle 2	3.9	4	4.1
Contrôle 3	10	9.8	10

e. Fidélité :

La fidélité exprime l'étroitesse de l'accord entre une série de mesure provenant de multiples prises d'un même échantillon homogène dans des conditions prescrites (SFSTP, 2003).

La fidélité traduit la distribution des erreurs aléatoires, elle peut être évaluée à trois niveaux : la répétabilité (variations intra-jour), la fidélité intermédiaire (variations inter-jour) et la reproductibilité (variations inter-laboratoire).

II.2.4 Rapport d'étalonnage de l'étude :

Le tableau 8 et la figure 17 rapporte les résultats de notre courbe d'étalonnage réalisée dans les mêmes conditions que la validation de la méthode et qui montre que notre courbe est VALIDE.

Tableau 8 : Résultats de la gamme étalon obtenus

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Rapporté (dAbs/m)
0	0,212
0,6	0,232
2	0,293
4	0,353
6	0,387
10	0,418

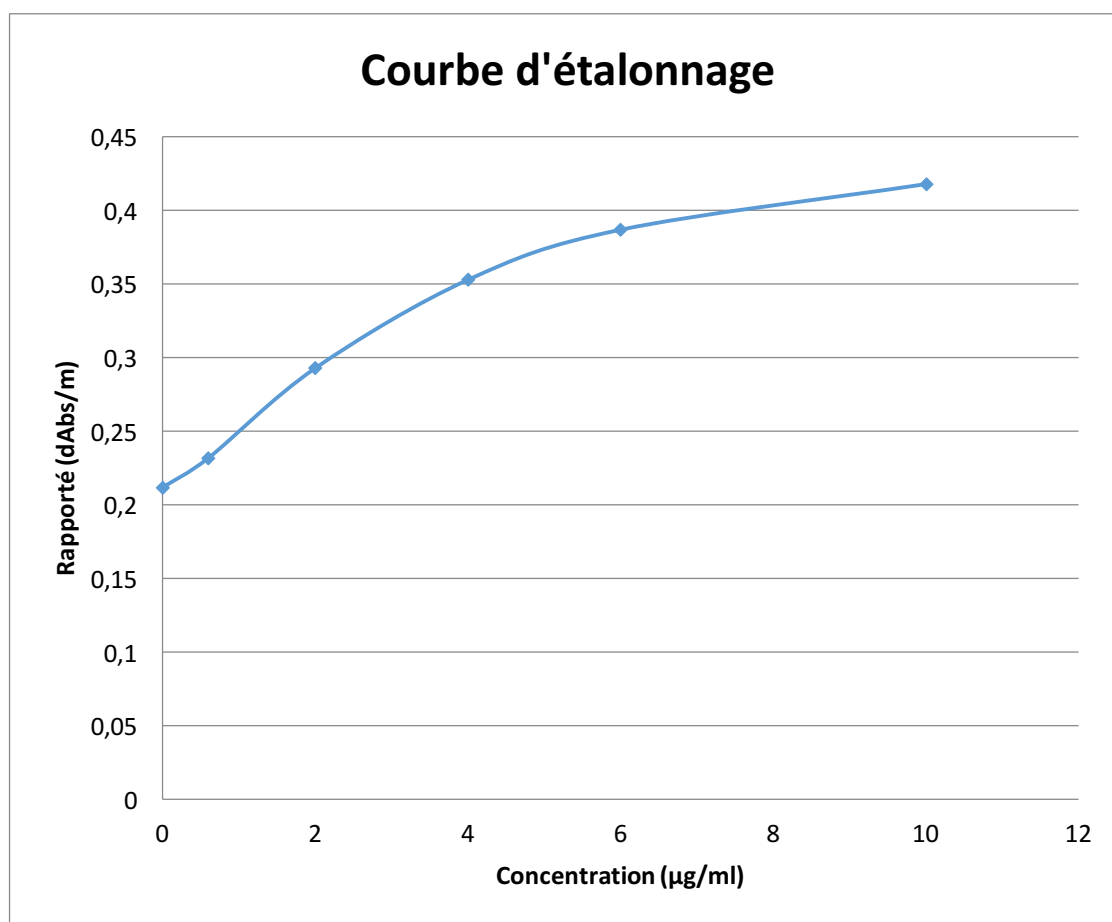


Figure17 : courbe d'étalonnage de l'étude.

II.3 Résultats toxicologiques :

Les patients ont bénéficié d'un dosage sanguin de la gentamicine. L'ensemble des résultats et des caractéristiques pertinentes que l'on a pu récupérer (C_0 , C_{max} , Âge, Posologie...) sont rapportés dans les trois tableaux 9, 10 et 11 :

Tableau 9 : Patients de la réanimation médicale, leurs caractéristiques et résultats du dosage.

Numéro du patient	Sexe	Age (Ans)	Service	Posologie (Mg)	Jour du prélèvement	C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	Pathologies	Association ATB+Autres
1	F	69	Réanimation Médicale	200	J2	<0,3	19,6	/	Gentamicine+bétalactamine
2	F	23	Réanimation médicale	200	J2	<0,3	5,0	Méningite	Gentamicine+bétalactamine
3	F	27	Réanimation médicale	200	J2	<0,3	1,3	Eclampsie	Gentamicine+bétalactamine
					J3	<0,3	8,5		
					J4	<0,3	9,6		

- Les concentrations résiduelles étant anormalement basses par rapport aux normes et n'atteignant pas la marge thérapeutique qui est < à $2\mu\text{g/ml}$ donc absence de couverture pour le malade.
- Les concentrations maximales sont anormalement basses également étant donné que la marge thérapeutique est de : 15 à $20\mu\text{g/ml}$ d'où l'inefficacité de l'antibiotique dans notre cas.
- L'inadaptation de la posologie induit à des concentrations insuffisantes qui ne couvrent pas le malade contre l'infection ce qui provoque le développement de résistance des souches responsables et par conséquent l'aboutissement à un échec thérapeutique.

Tableau 10 : Patients de la réanimation des brûlés leurs caractéristiques et les résultats du dosage.

Patients	Sexe	Age	Service	Posologie	Prélèvement	C ₀ µg/ml	C _{max} µg/ml	Pathologies	Association ATB+Autres
4	H(1)	41	Urgences chirurgicales	200 mg	J3	1,3	8,5	/	Gentamicine+bétalactamine
					J4	0,5	9,6		
5	H(2)	33	Réanimation des brûlés	200 mg	J1	0,6	8,9	Embolie pulmonaire	Gentamicine+céfacidal
					J2	<0,3	8,9		
					J3	0,5	5,6		
					J4	1,7	8,9		
					J5	0,5	2,4		
6	H(3)	47	Réanimation des brûlés	200 mg	J3	<0,3	1,9	Sans antécédent	Gentamicine+céfacidal
					J4	<0,3	3,3		
					J5	<0,3	7,5		
7	H(4)	12	Réanimation des brûlés	200 mg	J2	<0,3	7,1	Sans antécédent	Gentamicine+céfacidal
					J3	0,4	7,9		
					J4	0,5	3,3		

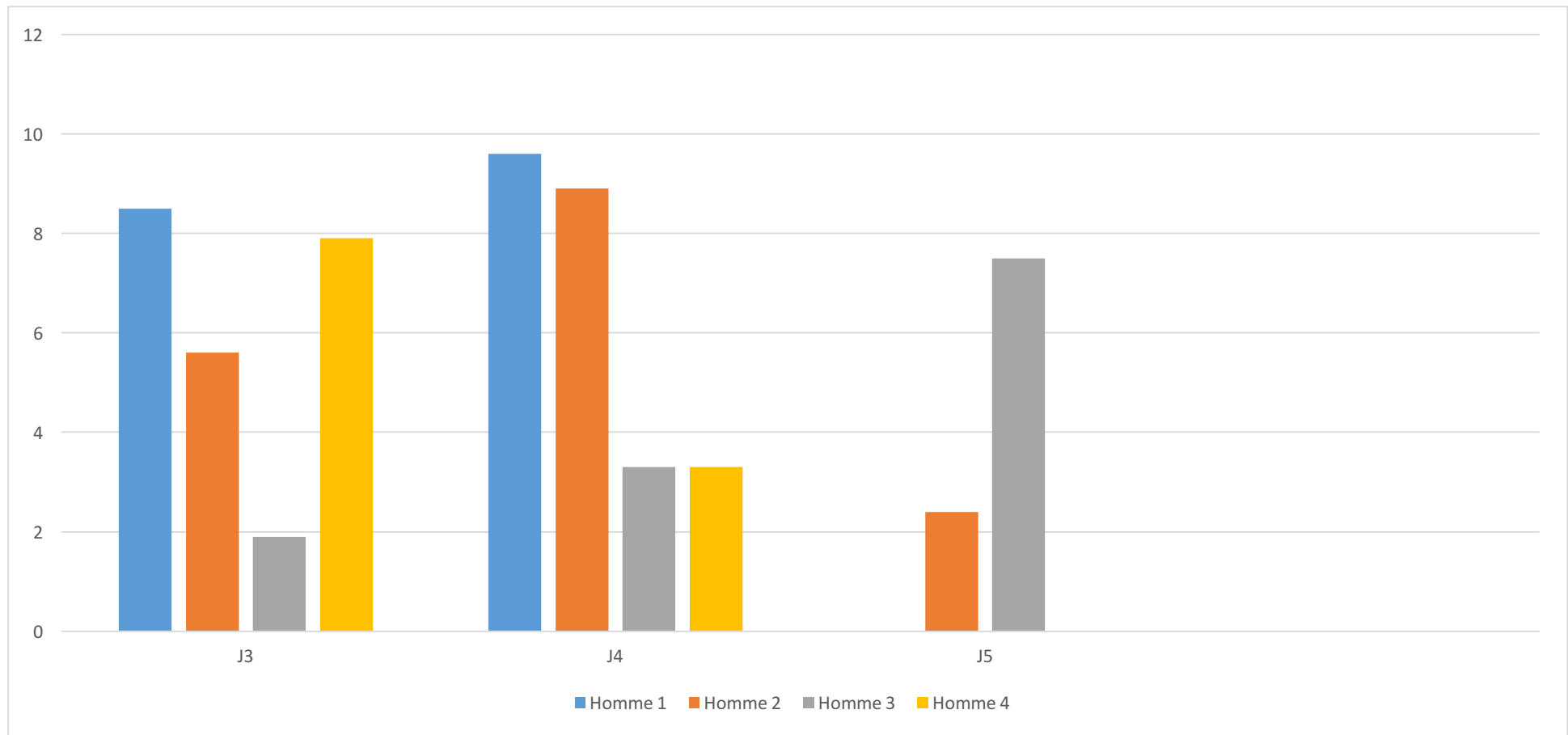


Figure 18 : Corrélation C_{\max} de la gentamicine avec le sexe masculin

Une étude cinétique chez une population masculine ayant la même posologie a démontré une fluctuation des concentrations maximales de la gentamicine.

Ceci nous amène à conclure qu'il existe une variabilité inter-intra individuelle.

Tableau 11 : Patientes de la réanimation des brûlés, leurs caractéristiques et résultats du dosage.

Patientes	Sexe	Age	Service	Posologie	Prélèvement	C ₀	C _{max}	Pathologies	Association ATB+Autres
8	F(1)	4	Réanimation des brûlés	40 mg	J1	0,4	2,2	Sans antécédent	Gentamicine+céfacidal
					J2	<0,3	8,9		
					J3	<0,3	1,3		
					J4	<0,3	7,5		
					J5	<0,3	1,6		
9	F(2)	41	Réanimation des brûlés	240 mg	J1	<0,3	0,6	Sclérose en plaques	Gentamicine+Cefacidal+Perfalgan
					J2	0,5	0,9		
					J3	0,8	6,7		
					J4	<0,3	1,6		
					J5	1,2	8,6		
10	F(3)	76	Réanimation Des brûlés	200 mg	J2	<0,3	8,0	Embolie pulmonaire	Gentamicine+Céfacidal
					J3	0,4	2,4		

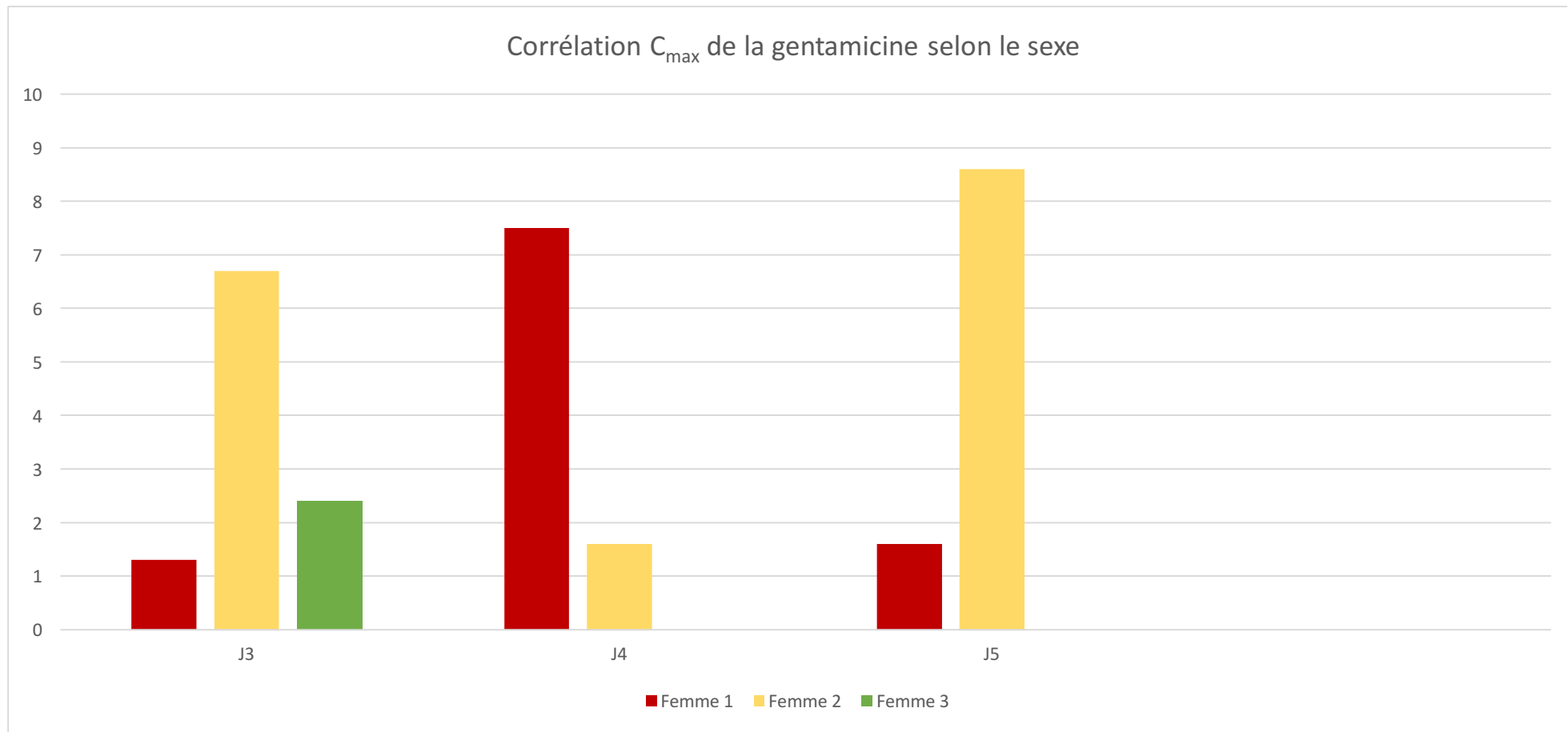


Figure 19 : Corrélation C_{\max} de la gentamicine avec le sexe féminin.

Le même constat a été observé entre le groupe d'hommes et de femmes ayant subi le même traitement d'où la variabilité inter-intra individuelle.

II.4 Répartition de la population d'étude :

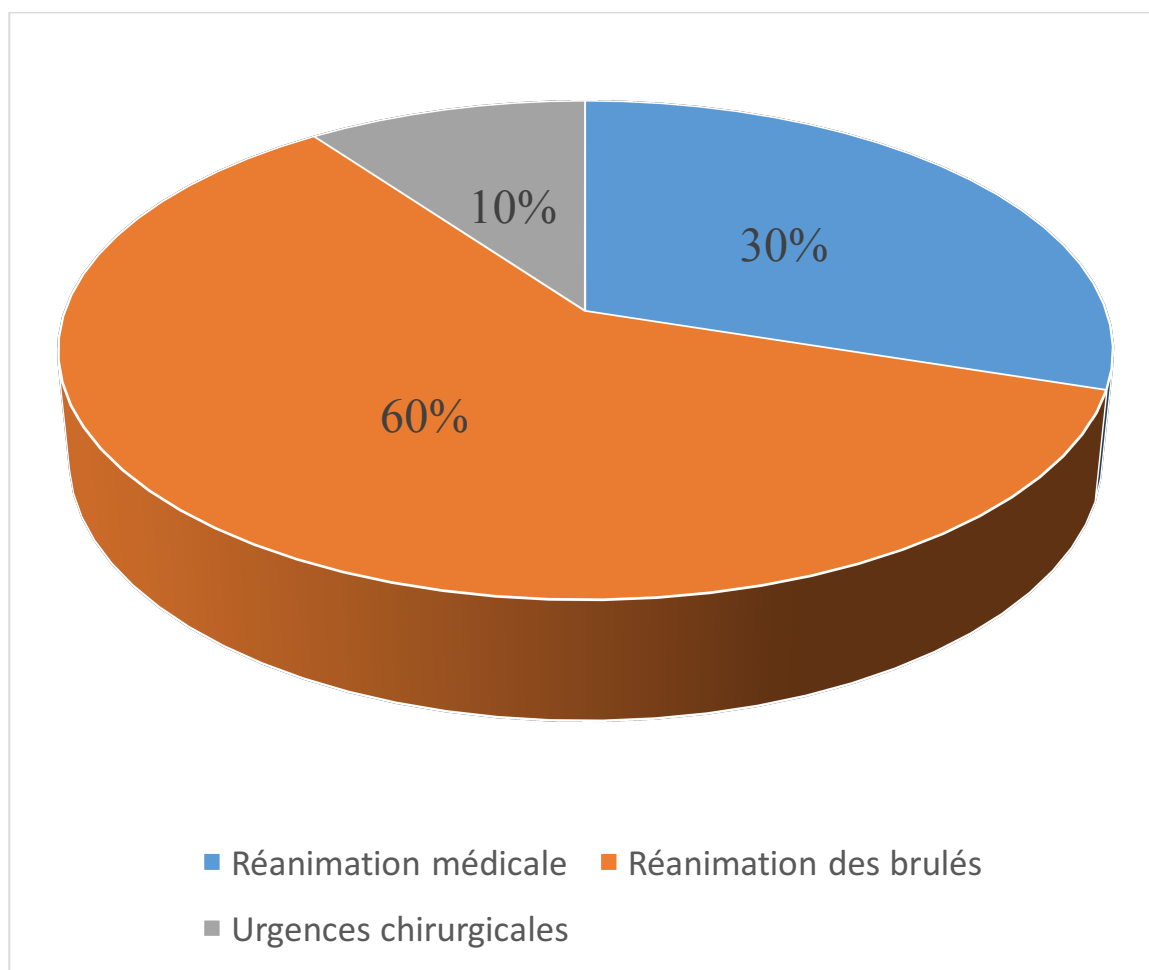


Figure 20 : Répartition de la population d'étude selon les services hospitaliers

Sur nos 11 malades 60% de leurs prélèvements émanent du service de la réanimation des brûlés, 30% émanent du service de la réanimation médicale et enfin 10% émanent du service des urgences chirurgicales.

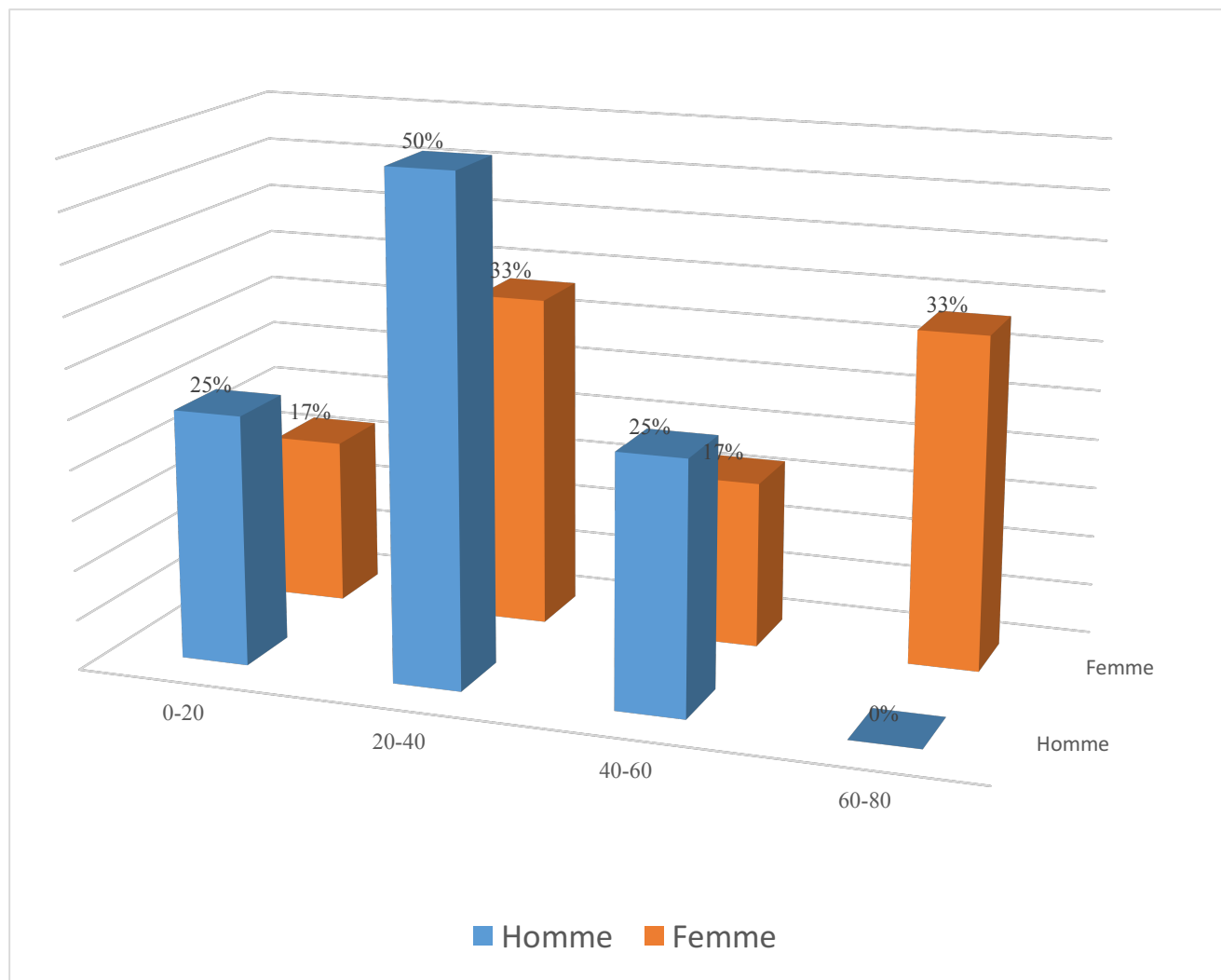


Figure 21 : Répartition de la population d'étude selon l'âge

La répartition de notre population d'étude est hétérogène avec une prédominance de la tranche d'âge comprise entre 20 et 40 ans.

III. Méthodes Microbiologiques :

a. Détermination de la CMI :

Tout traitement anti-infectieux empirique ciblé doit être basé sur une évaluation clinique soigneuse et sur les données épidémiologiques locales concernant les agents pathogènes potentiels et leur sensibilité aux antibiotiques.

Pour cela, on s'est intéressées à l'évaluation de la résistance des différentes souches isolées chez les patients prélevés : (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, Staphylocoque coagulase négative, *Escherichia coli*, *Morganella Morganii*,) pour le dosage de la gentamicine pour avoir une idée sur la sensibilité et pour la recherche des éventuelles résistances surtout afin d'utiliser ce paramètre pour l'évaluation PK/PD (16) .

b. Préparation des souches concernées :

Après l'identification des souches isolées :

Staphylococcus aureus, *pseudomonas aeruginosa*, *klebsiella pneumoniae*, *morganella morganii*, *Staphylocoque coagulase négative* issues d'hémocultures des patients hospitalisés (Figure 22) réparties entre les différentes réanimations : médicale, des brûlées et chirurgicale. Des antibiogrammes ont été effectués pour chaque souche (manuelle et sur automate : MicroScan Walkaway 96 plus Siemens) (Figure 24). Nous avons procédé de la même façon avec les trois souches de référence ATCC *Escherichia coli* (25922), *Pseudomonas aeruginosa* (27853), *Staphylococcus aureus* (25923). Les résultats des antibiogrammes effectués sont présentés en annexes (page 79,81,82,83,84,85).



Figure 22: souches bactériennes conservées.



Figure 23: suspensions bactériennes.



Figure 24 : MicroScan Walkaway 96 plus (Siemens).

c. Technique de la CMI par E-test :

Les souches bactériennes à étudier et les trois souches de référence conservées sont ensemencées préalablement sur gélose nutritive et sur bouillon nutritif.

Pour chaque souche est préparé une suspension à turbidité 0,5 Mac Farland dans de l'eau physiologique ; un turbidimètre est utilisé. Par méthode de diffusion sur gélose Muller-Hinton nous pratiquons nos CMI (méthode par écouvillonnage) selon les normes du CLSI (Voir annexes page 86,87,88). Les boites sont pré-incubées pendant 15 minutes à 37°C.

Des bandelettes de gentamicine (0,016-256 mg/l) sont appliquée sur la gélose ; incubation à $35\pm 2^{\circ}\text{C}$ pendant 24 heures dans l'étuve. Deux lectures sont faites indépendamment par un opérateur et un biologiste.

IV. Résultats microbiologiques :

Les résultats de l'antibiogramme manuel et étude de la CMI (E-Test) (Figure 25 à 33) ont été bien identiques à celui de l'automate Walkaway (Annexes page 79,80,81,82,83,84,85. Nous présentons ici les résultats obtenus par E-test et confirmés par l'automate.

Tableau 12 : Résultats des Valeurs de la CMI par le E-Test.

Numéro du patient	Souche	CMI ($\mu\text{g/ml}$)	Interprétation
8	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1036	24 $\mu\text{g/ml}$	R
	<i>Morganella morganni</i> 1081	>256 $\mu\text{g/ml}$	R
5	<i>Staphylococcus aureus</i> 1178	0,125 $\mu\text{g/ml}$	S
9	Staphylocoque coagulase négative 1386	12 $\mu\text{g/ml}$	R
7	<i>Staphylococcus aureus</i> 1387 (1)	0,64 $\mu\text{g/ml}$	S
	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> 1387 (2)	>256 $\mu\text{g/ml}$	R
3	<i>Klebsiella pneumonia</i> 540	>256 $\mu\text{g/ml}$	R
	<i>Escherichia coli</i> 539	> 256 $\mu\text{g/ml}$	R
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,40 $\mu\text{g/ml}$	S
	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> ATCC 27853	6 $\mu\text{g/ml}$	S
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0,25 $\mu\text{g/ml}$	S

IV.2 Résultats du E-test :

Après 24h d'incubation à 37°C, deux lectures ont été faite indépendamment par les Professeurs du laboratoire de microbiologie CHUC. Leurs interprétations ont été concordantes (Tableau 12).

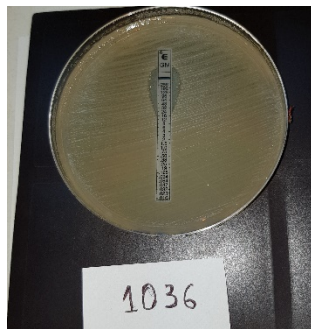


Figure 25 : *Klebsiella pneumoniae*.



Figure 26 : *Morganella morganii*.

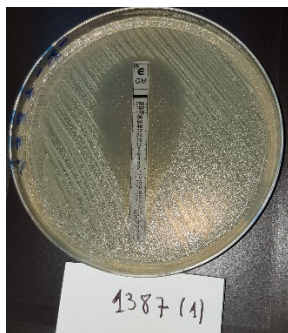


Figure 27 : *Staphylococcus aureus*.

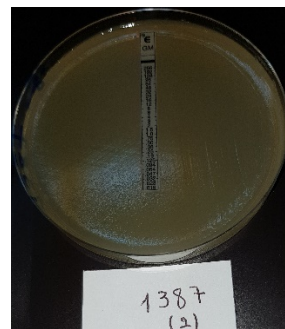


Figure 28 : *Pseudomonas aeruginosa*.



Figure 29 : *Klebsiella pneumoniae*.



Figure 30 : *Escherichia coli*.

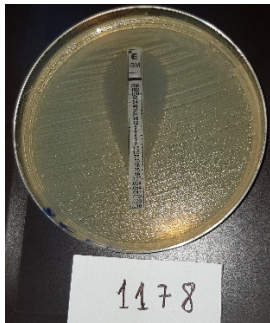


Figure 31 : *Staphylococcus aureus*.

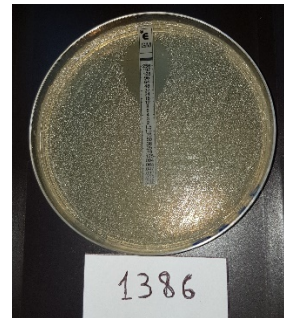


Figure 32: Staphylocoque coagulase négative.

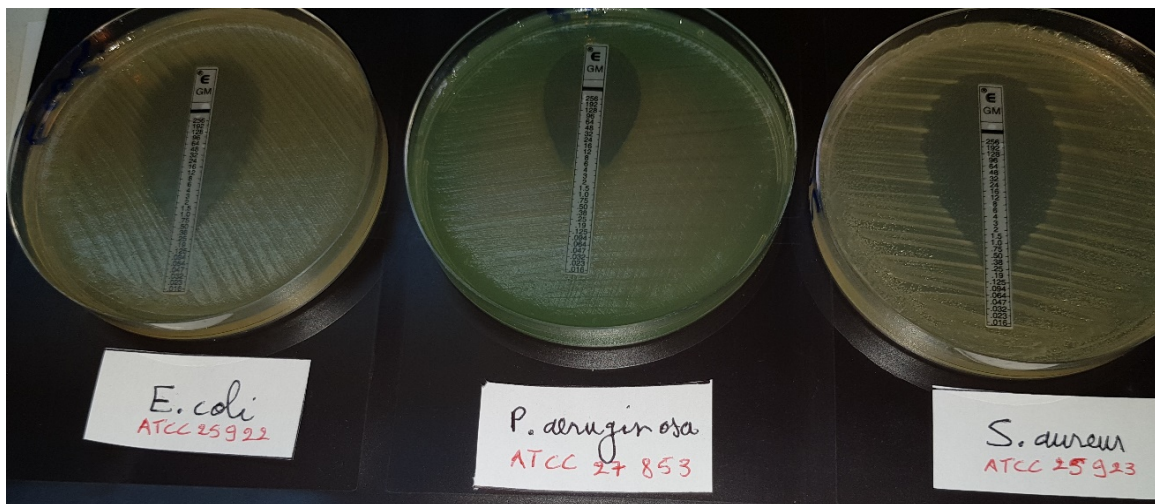


Figure 33 : résultats du E-test pour les trois souches de références ATCC 25922 ,27853 et 25923 respectivement.

V. Limites de l'étude :

Le problème majeur durant ce travail est lié à l'absence d'une unité de suivi thérapeutique de la gentamicine :

Le manque de demande du suivi thérapeutique par le clinicien.

Le manque ou absence de prescription de la gentamicine due au fait que cette molécule soit liste I (Toxique).

Le présent travail aurait pu être plus global c'est à dire réalisée sur une grande population si certaines conditions avaient été réunies tel que :

La constitution de dossiers des patients au niveau de l'unité du suivi thérapeutique pour analyser les informations des patients et l'évolution individuelle des concentrations sériques en antibiotiques, ainsi garder une traçabilité des résultats.

En effet, Les dossiers au sein des services ne contenaient pas tous les renseignements que nous cherchons, ceci était l'origine d'un biais d'information et d'une mauvaise appréciation de l'état clinique des patients.

Nous rappelons aussi que la perfusion de la gentamicine dans les services visités ne respectait pas la durée recommandée de 30 min, elle est effectuée sur une durée < 15 min ; entraînant un biais d'interprétation.

La rupture de stock de la gentamicine dans la plupart des services hospitaliers diminue son utilisation.

VI. Discussion :

Le but du suivi thérapeutique pharmacologique est d'améliorer la prise en charge clinique et économique d'un sujet traité.

Notre étude a révélé certaines insuffisances suivant les recommandations établies selon le schéma du consensus thérapeutique.

- ❖ En fonction du poids tel qu'il est recommandé par Monsallier J.F et al et la commission SFSTP la posologie doit être adaptée de (3 à 8mg/kg) selon la gravité du tableau clinique, du terrain, de la bactérie identifiée ou suspectée, et de la durée du traitement, alors que chez nos sujets traités une dose standard a été administrée de (200mg/kg) sauf chez une patiente âgée de 4 ans (80mg/kg).
- ❖ Les concentrations résiduelles chez les dix sujets de l'étude en réanimation médicale et au niveau du centre des brûlés, traités par une dose similaire qui est de 200mg/j en prise unique par voie intraveineuse, est en dessous de la norme minimum de la fourchette thérapeutique ($< 2\mu\text{g/ml}$).
- ❖ Selon Houot M et al Les recommandations thérapeutiques exigeaient des prises répétées toutes les 8 heures ce qui expliquerait peut-être une non couverture thérapeutique chez nos patients.
- ❖ Selon la commission SFSTP les normes thérapeutiques sont de 15 à 20 $\mu\text{g/ml}$ alors que les concentrations maximales de nos sujets fluctuent entre 2-10 $\mu\text{g/ml}$.
- ❖ L'état d'équilibre thérapeutique n'a jamais été atteint (15h) malgré le temps de demi vie qui est court 2,5 ceci est observé par la fluctuation des concentrations du simple au double entre j3 j4 j5.
- ❖ Il n'y a pas aucune influence du sexe sur les concentrations plasmatiques (C_{max} et C_{min}).
- ❖ Les faibles C_{max} ne sont pas expliquées dans notre étude ni par des interactions cinétiques (Association médicamenteuse incompatible) ni par des interactions dynamiques (Pathologie chronique associée).

- ❖ L'étude des valeurs de la CMI des souches de nos patients étaient très élevés de l'ordre de 256µg/ml : 4 CMI/8 et deux souches sont sensibles en comparaison avec les trois souches de références.
- ❖ Une étude dans un hôpital parisien selon Soussy C.J et al que la gentamicine a donné un pourcentage d'inhibition sur une grande majorité de souches isolées de malades provenant de tous les services ce qui ne correspond pas à notre travail car nos patients sont tous hospitalisés dans des unités de soins intensifs.
- ❖ Selon le réseau national algérien A.A.R.N selon les résultats de l'année 2016 les souches bactériennes en réanimation sont hautement résistantes à la gentamicine ce qui est similaire à notre étude : une souche sur deux de *Staphylococcus aureus*, 80% de résistance pour les BNF (Bacille non fermentant) et 40% pour les entérobactéries
- ❖ La relation entre les concentrations plasmatiques aussi bien résiduelle que maximale a démontré que les faibles posologies administrées chez des patients a abouti à des taux inférieurs aux normes et ceci dans le but d'éviter les effets toxiques.
- ❖ Cette mauvaise adaptation posologique a abouti au développement de résistances et à l'échec thérapeutique.

VII. Recommandations :

Le Choix d'un ATB et modalités d'administration :

Choisir un antibiotique dont le spectre est adapté aux bactéries infectantes (identifiées ou supposées) ne pas oublier la réévaluation et le suivi thérapeutique pharmacologique qui est indispensable (STP).

Il faut qu'il puisse diffuser jusque-là où est le germe (Pharmacocinétique).

Un mode d'administration pragmatique, qui donne la meilleure efficacité, pour un risque « acceptable ».

En s'appuyant sur les données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, un bon rapport bénéfique / risque, qu'on teste dans le cadre d'essais cliniques comparatifs (PK/PD).

La durée nécessaire pour le traitement ne doit pas être choisie au hasard ; ce sont aussi les essais cliniques comparatifs qui, déterminent la durée dans une indication donnée, le meilleur rapport efficacité-effets indésirables. (PK/PD).

Prévenir les résistances tant au niveau des bactéries responsables de l'infection que de la flore commensale : appliquer les données PK/PD.

Conclusion

Le dosage des concentrations sanguines des médicaments est utile dans le suivi thérapeutique pharmacologique de nombreux traitements.

Les connaissances sur les médicaments (marges thérapeutiques, caractéristiques pharmacocinétiques, etc.) sont indispensables pour interpréter les résultats, et adapter les posologies correctement.

Pour la gentamicine, du fait de son faible index thérapeutique, de l'importance de sa toxicité concentration-dépendante résiduelle, la surveillance des concentrations plasmatique est indispensable.

Cette surveillance oblige à obtenir un pic sérique C_{max} (normes : 15 à 20 $\mu\text{g/ml}$) élevé pour l'efficacité (bactéricide concentration-dépendante) alors que dans notre étude là (C_{max} est $<$ à 10 $\mu\text{g/ml}$) suivie d'une faible concentration à la vallée C_{min} (norme : $<1\mu\text{g/ml}$), chez nos patients les valeurs étaient ($<0,3\mu\text{g/ml}$). Ce qui ne permet pas l'accumulation de la gentamicine.

En cas d'administration d'une dose unique journalière, la posologie doit être ajustée par rapport à la fonction rénale, et il est indispensable de connaître le poids du patient et de doser la créatinine plasmatique avant même l'initiation du traitement, puis tous les 2 à 3 jours.

Tous ces examens ont pour avantages d'obtenir une activité bactéricide concentration-dépendante maximale, d'optimiser l'utilisation de l'effet post antibiotique, de diminuer la résistance adaptative des bactéries en cause et de diminuer le risque d'accumulation dans le rein et la cochlée.

IL EST IMPÉRATIF DE TENIR EN COMPTE LES PARAMÈTRES PK/PD.

Annexes

Rapport de Microbiologie

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Ibn Badis Constantine

Service de Microbiologie

NOM	Sujet n 01	Échantillon	9143	Statut	Terminé
ID patient	LAMIS 01	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Service Iso		Recueilli	
Méd traitant				Méd presc	
01	Klebsiella spp			Statut: Terminé	06/06/2018
02	Morganella morganii			Statut: Terminé	06/06/2018

01 Klebsiella sp.				02 M. morganii					
Antibiotique	CMI	Expert	Interp	Origine	Antibiotique	CMI	Expert	Interp	Origine
Amikacine	<=8		S		Amikacine	>32		R	
Amox/Ac.Clav	16/8		I		Amox/Ac.Clav	>16/8		R	
Ampi/Sulbactam	>16/8		R		Ampi/Sulbactam	>16/8		R	
Ampicilline	>16		R		Ampicilline	>16		R	
Aztréonam	>16		R		Aztréonam	8		I	
Céfazoline	>16		R		Céfazoline	>16		R	
Céfépime	>16		R		Céfépime	16		I	
Céfotaxime	>32		R		Céfotaxime	>32		R	
Céfotaxime/Ac. Clavul...	<=0.5				Céfotaxime/Ac. Clavul...	>4			
Céfoxitine	<=8		S		Céfoxitine	16		I	
Cefpodoxime	>4		R		Cefpodoxime	>4		R	
Ceftazidime	>16		R		Ceftazidime	>16		R	
Ceftazidime/Ac. Clavu...	2				Ceftazidime/Ac. Clavu...	>2			
Céfuroxime	>16		R		Céfuroxime	>16		R	
Chloramphénicol	<=8				Chloramphénicol	>16			
Ciprofloxacine	>2		R		Ciprofloxacine	2		I	
Colistine	<=2				Colistine	>4		R	Utilisat...
Ertapénème	<=0.5		S		Ertapénème	<=0.5		S	
Fosfomicine	<=32		S		Fosfomicine	<=32		S	
Gentamicine	>8		R		Gentamicine	>8		R	
Imipénème	<=2		N/R		Imipénème	4		S	Utilisat...
Lévofloxacine	2		S		Lévofloxacine	2		S	
Méropénème	<=1		S		Méropénème	<=1		S	
Mezlocilline	>64		R		Mezlocilline	>64		R	
Moxifloxacine	>2				Moxifloxacine	>2			
Nitrofurantoïne	64		I		Nitrofurantoïne	>64		R	
Norfloxacine	>8		R		Norfloxacine	<=4		S	
Pip/Tazo	16		S		Pip/Tazo	64		I	
Pipéracilline	>64		R		Pipéracilline	>64		R	
Tétracycline	<=4		S		Tétracycline	>8		R	
Tigecycline	<=1		S		Tigecycline	<=1		S	
Tobramycine	>8		R		Tobramycine	>8		R	
Triméth/Sulfa	<=2/38		S		Triméth/Sulfa	>4/76		R	

S	= Sensible	N/R	= Pas reporté	Banc	= Données non disponibles ou médicament pas recommandé ou testé
I	= Intermédiaire	---	= Pas teste	BLSE	= Béta-lactamase à spectre étendu
R	= Résistant	POS	= Positif	Biac	= Béta-lactamase positif
CMI	= mcg/ml (mg/l)	NEG	= Négatif	TFG	= Souche Thymidine dépendante

S*	= Interprétation sensible prédictive
R*	= Interprétation résistant prédictive
EBL?	= BLSE soupçonnées Tests de confirmation nécessaires pour différencier les BLSE des autres bêta-lactamases
ifi)	= Béta-lactamase inducible Appareil à la place de quot.Sensiblequot. avec des espèces connues pour avoir des bêta-lactamases inducibles peut s'avérer devenir résistant à tous les antibiotiques bêta-lactamines Le suivi des patients pendant/après la thérapie est recommandée. Eviter les autres/combinaisons antibiotiques bêta-lactamines

* = Interprétation modifiée reportée
 Pour les isolats d'hémocultures et LCR, un test bêta-lactamases est recommandé pour l'espèce Enterococcus

NOM	Sujet n 01	Échantillon	9143	Statut	Terminé
ID patient	LAMIS 01	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Sce/Cham...	23/CB /	Recueilli	

Imprimé le 06/06/2018 10:40

Page 1 de 1

Technicien:

Rapport de Microbiologie

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Ibn Badis Constantine

Service de Microbiologie

NOM	sujet 02	Échantillon	9144	Statut	Terminé
ID patient	LAMIS 2	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Service Iso		Recueilli	
Méd traitant				Méd presc	
01	Staphylococcus aureus			Statut	Terminé
					06/06/2018

01 S. aureus

Antibiotique	CMI	Expert	Interp	Origine
Acide fusidique	16		I	
Amikacine	<=8		S	
Amox/Ac.Clav	>4/2		R	
Ciprofloxacine	<=1		S	
Clindamycine	0.5			
Daptomycine	<=1		S	
Dépistage Céfoxitine	>4		POS	
Erythromycine	<=0.5			
Fosfomycine	<=32		S	
Gentamicine	<=1		S	
Lévofloxacine	<=1		S	
Linézolide	4		S	
Mupirocine	<=4		S	
Nitrofurantoïne	<=32		S	
Oxacilline	>2		R	
Pénicilline	>0.25		BLAC	
Rifampicine	<=0.5		S	
Teicoplanine	<=1		S	
Tétracycline	>8		R	
Tobramycine	<=1		S	
Triméth/Sulfa	<=1/19		S	
Vancomycine	2		S	

S	= Sensible	N/R	= Pas reporté	Blanc	= Données non disponibles ou médicament pas recommandé ou testé
I	= Intermédiaire	---	= Pas testé	BLSE	= Béta-lactamase à spectre étendu
R	= Résistant	POS	= Positif	Blac	= Béta-lactamase positif
CMI	= mg/l (mg/l)	NEG	= Négatif	TFG	= Souche Thymidine dépendante
S*	= Interprétation sensible prédictive				
R*	= Interprétation résistante prédictive				
EBL?	= BLSE soupçonnées Tests de confirmation nécessaires pour différencier les BLSE des autres bêta-lactamases				
IB	= Béta-lactamase induisible. Apparaît à la place de quot. Sensible/quot. avec des espèces connues pour avoir des bêta-lactamases induisibles. peut s'avérer devenir résistant à tous les antibiotiques bêta-lactamines. Le suivi des patients pendant/après la thérapie est recommandée. Éviter les autres/combinaisons antibiotiques bêta-lactamines				
^	= Interprétation modifiée reportée				

Pour les isolats d'hémocultures et LCR, un test bêta-lactamases est recommandé pour l'espèce Enterococcus

NOM	sujet 02	Échantillon	9144	Statut	Terminé
ID patient	LAMIS 2	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Sce/Cham...	23/CB /	Recueilli	

Imprimé le 06/06/2018 10:41

Page 1 de 1

Technicien:

Rapport de Microbiologie

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Ibn Badis Constantine

Service de Microbiologie

NOM	sujet 03	Échantillon	9145	Statut	Terminé
ID patient	LAMIS 03	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta.	06/06/2018
Date de naiss...		Service Iso		Recueilli	
Méd traitant				Méd. presc	
01	Staphylococcus epidermidis			Statut: Terminé	06/06/2018

01 **S. epidermidis**

Antibiotique	CMi	Expert	Interp	Origine
Acide fusidique	16		I	
Amikacine	>32		R	
Amox/Ac.Clav	>4/2		R	
Ciprofloxacine	>2		R	
Clindamycine	>2			
Daptomycine	<=1		S	
Dépistage Céfoxitine	>4		POS	
Erythromycine	>4			
Fosfomycine	>64		R	
Gentamicine	>8		R	
Lévofloxacine	4		R	
Linézolide	<=2		S	
Mupirocine	>256		R	
Nitrofurantoïne	<=32		S	
Oxacilline	>2		R	
Pénicilline	>0.25		BLAC	
Rifampicine	>2		R	
Teicoplanine	4		S	
Tétracycline	8		I	
Tobramycine	>8		R	
Triméth/Sulfa	2/38		S	
Vancomycine	1		S	

S	= Sensible	N/R	= Pas reporté	Biac	= Données non disponibles ou médicament pas recommandé au test
I	= Intermédiaire	---	= Pas testé	BLSE	= Béta-lactamase à spectre étendu
R	= Résistant	POS	= Positif	Biac	= Béta-lactamase positif
CMi	= mcg/ml (mg/l)	NEG	= Négatif	TFG	= Souche Thymidine dépendante

S*	= Interprétation sensible prédite
R*	= Interprétation résistant prédite
EBL?	= BLSE soupçonnées. Tests de confirmation nécessaires pour différencier les BLSE des autres bêta-lactamases.
IB	= Béta-lactamase induisible. Apparaît à la place de quot.Sensiblequot; avec des espèces connues pour avoir des bêta-lactamases induisibles. peut s'avérer devenir résistant à tous les antibiotiques bêta-lactamines. Le suivi des patients pendant/après la thérapie est recommandée. Eviter les autres/combinaisons antibiotiques bêta-lactamines.

^ = Interprétation modifiée reportée

Pour les isolats d'hémocultures et LCR, un test bêta-lactamases est recommandé pour l'espèce Enterococcus

NOM	sujet 03	Échantillon	9145	Statut	Terminé
ID patient	LAMIS 03	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Sce/Cham...	23/CB /	Recueilli	

Imprimé le 06/06/2018 10:42

Page 1 de 1

Technicien:

3

Rapport de Microbiologie

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Ibn Badis Constantine

Service de Microbiologie

NOM	sujet 04	Échantillon	9146	Statut	Préliminaire
ID patient	LAMIS 04	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	05/06/2018
Date de naiss...		Service Iso		Recueilli	
Méd traitant				Méd. presc	

01		Statut:	Préliminaire	05/06/2018
02	Pseudomonas aeruginosa	Statut:	Terminé	06/06/2018

01					02 P. aeruginosa				
Antibiotique	CMI	Expert	Interp	Origine	Antibiotique	CMI	Expert	Interp	Origine
Résultats à venir					Amikacine	>32			R
Acide fusidique					Amox/Ac.Clav	>16/8			
Amikacine					Âmpi/Sulbactam	>16/8			
Amox/Ac.Clav					Ampicilline	>16			
Ciprofloxacine					Aztréonam	16		I	
Clindamycine					Céfazoline	>16			
Clindamycine induit					Céfépime	>16		R	
Daptomycine					Céfotaxime	>32			
Dépistage Céfoxitine					Céfotaxime/Ac. Clavul...	>4			
Erythromycine					Céfoxitine	>16			
Fosfomycine					Cefpodoxime	>4			
Gentamicine					Ceftazidime	>16		R	
Lévofloxacine					Ceftazidime/Ac. Clavu...	>2			
Linézolide					Céfuroxime	>16			
Mupirocine					Chloramphénicol	>16			
Nitrofurantoïne					Ciprofloxacine	<=0.5		S	
Oxacilline					Colistine	<=2		S	
Pénicilline					Ertapénème	>4			
Rifampicine					Fosfomycine	>32			
Teicoplanine					Gentamicine	>8		R	
Tétracycline					Imipénème	>8		R	
Tobramycine					Lévofloxacine	<=1		S	
Triméth/Sulfa					Méropénème	>8		R	
Vancomycine					Mezlocilline	>64		R	
					Nitrofurantoïne	>64			
					Norfloxacine	<=4		S	
					Pip/Tazo	>64		R	
					Pipéracilline	>64		R	
					Tétracycline	>8			
					Tobramycine	>8		R	
					Triméth/Sulfa	>4/76			

S	= Sensible	N/R	= Pas reporté	Bianc	= Données non disponibles ou médicament pas recommandé au test
I	= Intermédiaire	---	= Pas testé	BLSE	= Bêta-lactamase à spectre étendu
R	= Résistant	POS	= Positif	Biac	= Bêta-lactamase positif
CMI	= mcg/ml (mg/l)	NEG	= Négatif	TFG	= Souche Thymidine dépendante

S*	= Interprétation sensible prédite
R*	= Interprétation résistant prédite
EBL?	= BLSE soupçonnées. Tests de confirmation nécessaires pour différencier les BLSE des autres bêta-lactamases
IB	= Bêta-lactamase induisible. Apparaît à la place de quot. Sensible/quot. avec des espèces connues pour avoir des bêta-lactamases induisibles. peut s'avérer devenir résistant à tous les antibiotiques bêta-lactamines. Le suivi des patients pendant/après la thérapie est recommandée. Éviter les autres combinaisons antibiotiques bêta-lactamines

^ = Interprétation modifiée reportée

Pour les isolats d'hémocultures et LOR, un test bêta-lactamases est recommandé pour l'espèce Enterococcus

NOM	sujet 04 ,	Échantillon	9146	Statut	Préliminaire
ID patient	LAMIS 04	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	05/06/2018
Date de naiss...		Scé/Cham...	23/CB /	Recueilli	

Imprimé le 06/06/2018 10:43

Page 1 de 1

Technicien:

4

Rapport de Microbiologie

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Ibn Badis Constantine

Service de Microbiologie

NOM	souches de controle	Échantillon	9148	Statut	Terminé
ID patient	LAMIS 6	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Service Iso		Recueilli	
Méd traitant				Méd. presc	
01	Escherichia coli			Statut: Terminé	06/06/2018
02	Pseudomonas aeruginosa			Statut: Terminé	06/06/2018
03	Staphylococcus aureus			Statut: Terminé	06/06/2018

01 E. coli				02 P. aeruginosa					
Antibiotique	CMi	Expert	Interp	Origine	Antibiotique	CMi	Expert	Interp	Origine
Amikacine	<=8		S		Amikacine	<=8		S	
Amox/Ac.Clav	<=8/4		S		Amox/Ac.Clav	>16/8			
Ampi/Sulbactam	<=8/4		S		Ampi/Sulbactam	>16/8			
Ampicilline	4		S		Ampicilline	>16			
Aztréonam	<=1		S		Aztréonam	8		S	
Céfazoline	<=8		S		Céfazoline	>16			
Céfépime	<=1		S		Céfépime	<=1		S	
Céfotaxime	<=1		S		Céfotaxime	8			
Céfotaxime/Ac. Clavul...	<=0.5				Céfotaxime/Ac. Clavul...	>4			
Céfoxitine	<=8		S		Céfoxitine	>16			
Cefpodoxime	<=1		S		Cefpodoxime	>4			
Ceftazidime	<=1		S		Ceftazidime	<=1		S	
Ceftazidime/Ac. Clavu...	<=0.25				Ceftazidime/Ac. Clavu...	2			
Céfuroxime	4		S		Céfuroxime	>16			
Chloramphénicol	<=8				Chloramphénicol	>16			
Ciprofloxacine	<=0.5		S		Ciprofloxacine	<=0.5		S	
Colistine	<=2				Colistine	<=2		S	
Ertapénème	<=0.5		S		Ertapénème	4			
Fosfomycine	<=32		S		Fosfomycine	<=32			
Gentamicine	<=2		S		Gentamicine	<=2		S	
Imipénème	<=2		N/R		Imipénème	<=2		S	
Lévofloxacine	<=1		S		Lévofloxacine	<=1		S	
Méropénème	<=1		S		Méropénème	<=1		S	
Mezlocilline	<=16		S		Mezlocilline	<=16		S	
Moxifloxacine	<=0.5				Nitrofurantoïne	>64			
Nitrofurantoïne	<=32		S		Norfloxacine	<=4		S	
Norfloxacine	<=4		S		Pip/Tazo	<=8		S	
Pip/Tazo	<=8		S		Pipéracilline	<=8		S	
Pipéracilline	<=8		S		Tétracycline	8			
Tétracycline	<=4		S		Tobramycine	<=2		S	
Tigecycline	<=1		S		Triméth/Sulfa	>4/76			
Tobramycine	<=2		S						
Triméth/Sulfa	<=2/38		S						

S	= Sensible	N/R	= Pas reporté	Blanc	= Données non disponibles ou médicament pas recommandé ou testé
I	= Intermédiaire	---	= Pas testé	BLSE	= Bêta-lactamase à spectre étendu
R	= Résistant	POS	= Positif	Biac	= Bêta-lactamase positif
CMi	= mcg/ml (mg/l)	NEG	= Négatif	TFG	= Souche Thymidine dépendante

S* = Interprétation sensible prédictive
R* = Interprétation résistante prédictive
EBL ? = BLSE soupçonnées. Tests de confirmation nécessaires pour différencier les BLSE des autres bêta-lactamases
IB = Bêta-lactamase inducible. Apparaît à la place de "Sensible" avec des espèces connues pour avoir des bêta-lactamases inducibles. peut s'avérer devenir résistant à tous les antibiotiques bêta-lactamines. Le suivi des patients pendant/après la thérapie est recommandée. Eviter les autres combinaisons antibiotiques bêta-lactamines.

* = Interprétation modifiée reportée

Pour les isolats d'hémocultures et LCR, un test bêta-lactamases est recommandé pour l'espèce Enterococcus

NOM	souches de controle	Échantillon	9148	Statut	Terminé
ID patient	LAMIS 6	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Sce/Cham...	35/RNM /	Recueilli	

Imprimé le 06/06/2018 10:47

Page 1 de 2

Technicien.

5

Rapport de Microbiologie

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Ibn Badis Constantine

Service de Microbiologie

NOM	souches de controle	Échantillon	9148	Statut	Terminé
ID patient	LAMIS 6	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Service Iso		Recueilli	
Méd traitant				Méd. presc	

03 S. aureus

Antibiotique	CMI	Expert	Interp	Origine
Acide fusidique	<=2		S	
Amikacine	<=8		S	
Amox/Ac.Clav	<=4/2		S	
Ciprofloxacine	<=1		S	
Clindamycine	<=0.25		S	
Daptomycine	<=1		S	
Dépistage Céfoxitine	<=4		NEG	
Erythromycine	<=0.5		S	
Fosfomycine	<=32		S	
Gentamicine	<=1		S	
Lévofloxacine	<=1		S	
Linézolide	<=2		S	
Mupirocine	<=4		S	
Nitrofurantoïne	<=32		S	
Oxacilline	<=0.25		S	
Pénicilline	<=0.03		S	
Rifampicine	<=0.5		S	
Teicoplanine	<=1		S	
Tétracycline	<=1		S	
Tobramycine	<=1		S	
Triméth/Sulfa	<=1/19		S	
Vancomycine	1		S	

S	= Sensible	N/R	= Pas reporté	Blanc	= Données non disponibles ou médicament pas recommandé ou teste
I	= Intermédiaire	...	= Pas testé	BLSE	= Béta-lactamase à spectre étendu
R	= Résistant	POS	= Positif	Blac	= Béta-lactamase positif
CMI	= mcg/ml (mg/l)	NEG	= Négatif	TFG	= Souche Thymidine dépendante

S*	= Interprétation sensible prédite
R*	= Interprétation résistant prédite
EBL?	= BLSE soupçonnées. Tests de confirmation nécessaires pour différencier les BLSE des autres bêta-lactamases
IB	= Béta-lactamase induisible. Apparaît à la place de quot;Sensiblequot; avec des espèces connues pour avoir des bêta-lactamases induisibles. peut s'avérer devenir résistant à tous les antibiotiques bêta-lactamines. Le suivi des patients pendant/après la thérapie est recommandée. Eviter les autres/combinaisons antibiotiques bêta-lactamines

* = Interprétation modifiée reportée

Pour les isolats d'hémocultures et LCR, un test bêta-lactamases est recommandé pour l'espèce Enterococcus

NOM	souches de controle	Échantillon	9148	Statut	Terminé
ID patient	LAMIS 6	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Sce/Cham...	35/RNM /	Recueilli	

Imprimé le 06/06/2018 10:47

Page 2 de 2

Technicien: _____

Rapport de Microbiologie

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Ibn Badis Constantine

Service de Microbiologie

NOM	bouzitouna	Échantillon	9149	Statut	Terminé
ID patient	TEST MR LEZZAR	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Service Iso		Recueilli	
Méd traitant				Méd. presc	

01 Klebsiella spp

Statut: Terminé 06/06/2018

01 Klebsiella sp.

Antibiotique	CMI	Expert	Interp	Origine
Amikacine	<=8		S	
Amox/Ac.Clav	16/8		I	
Ampi/Sulbactam	>16/8		R	
Ampicilline	>16		R	
Aztréonam	>16		R	
Céfazoline	>16		R	
Céfépime	>16		R	
Céfotaxime	>32		R	
Céfotaxime/Ac. Clavul...	<=0.5			
Céfoxitine	<=8		S	
Cefpodoxime	>4		R	
Ceftazidime	>16		R	
Ceftazidime/Ac. Clavu...	<=0.25			
Céfuroxime	>16		R	
Chloramphénicol	16			
Ciprofloxacine	>2		R	
Colistine	<=2			
Ertapénème	<=0.5		S	
Fosfomycine	<=32		S	
Gentamicine	>8		R	
Imipénème	<=2		N/R	
Lévofloxacine	4		I	
Méropénème	<=1		S	
Mezlocilline	>64		R	
Moxifloxacine	>2			
Nitrofurantoïne	64		I	
Norfloxacine	>8		R	
Pip/Tazo	<=8		S	
Pipéracilline	>64		R	
Tétracycline	<=4		S	
Tigecycline	<=1		S	
Tobramycine	>8		R	
Triméth/Sulfa	<=2/38		S	

S	= Sensible	N/R	= Pas reporté	Blanc	= Données non disponibles ou médicament pas recommandé ou testé
I	= Intermédiaire	...	= Pas testé	BLSE	= Béta-lactamase à spectre étendu
R	= Résistant	POS	= Positif	Biac	= Béta-lactamase positif
CMI	= mcg/ml (mg/l)	NEG	= Négatif	TFG	= Souche Thymidine dépendante

S* = Interprétation sensible prédite

R* = Interprétation résistante prédite

EBL? = BLSE soupçonnées Tests de confirmation nécessaires pour différencier les BLSE des autres béta-lactamases

IB = Béta-lactamase induisible. Apparaît à la place de quot.Sensibloquot. avec des espèces connues pour avoir des béta-lactamases induisibles. peut s'avérer devenir résistant à tous les antibiotiques béta-lactamines. Le suivi des patients pendant/après la thérapie est recommandé. Éviter les autres/combinaisons antibiotiques béta-lactamines.

* = Interprétation modifiée reportée

Pour les isolats d'hémocultures et I.C.R. un test béta-lactamases est recommandé pour l'espèce Enterococcus

NOM	bouzitouna	Échantillon	9149	Statut	Terminé
ID patient	TEST MR LEZZAR	Prélèv.	HEMOCULTURE	Date de sta...	06/06/2018
Date de naiss...		Sce/Cham...	35/RNM /	Recueilli	

Imprimé le 06/06/2018 10:39

Page 1 de 1

Technicien:

Table de lecture 1* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour Entérobactéries.

Antibiotiques testés	Charge des Disques	Diamètres critiques (mm)		CMI critiques (Mg/ml)		Commentaires
		R	S	R	S	
Ampicilline	10pg	<13	>17	>32	<8	La réponse à l'ampicilline est valable pour l'amoxicilline
Amoxicilline +Ac. clavulanique	20/1 Opg	<13	>18	>32/16	<8/4	Les breakpoints des céphalosporines et de l'aztréonam ont été révisés en fonction des propriétés PK-PD et des données cliniques. Ainsi, l'application de ces breakpoints dépend du respect de posologies précises : céfazoline (2g toutes les 8h), céfoxitine (2g toutes les 8h), céfotaxime (1g toutes les 8h).
Céfazoline	30pg	<19	>23	>8	<2	Suite à la révision des breakpoints des céphalosporines, la lecture interprétative anciennement basée sur la détection ou non d'une BLSE, n'est plus nécessaire. La réponse R, I ou S se fait en se référant aux seuls diamètres mesurés.
Céfaloine	30pg	<14	>18	>32	<8	A souligner cependant que la détection phénotypique de la BLSE garde tout son intérêt dans les études épidémiologiques et en hygiène hospitalière. (voir chapitre recherches complémentaires).
Cefoxitine	30pg	<14	>18	>32	<8	Pour prédire les résultats des céphalosporines orales quand elles sont utilisées pour le traitement des infections non compliquées du tractus urinaire, le test de la céfazoline est préféré à celui de la céphalotine.
Céfotaxime	30pg	<22	>26	>4	<1	
Céfazoline (infections non compliquées du tractus urinaire)	30pg	<14	>15	>32	<16	Les résultats de la céfazoline permettent de prédire les résultats pour les céphalosporines orales : céfador, céfopodoxime, céprozil, céfuroxime axétil, céphalexine et loracarbef quand elles sont utilisées pour le traitement des infections non compliquées du tractus urinaire dues à <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> et <i>P. mirabilis</i> . Céfopodoxime, céfdirinir et céfuroxime axétil peuvent être testés individuellement car certaines souches peuvent être sensibles à ces antibiotiques alors qu'elles sont résistantes à la céfazoline. Les critères d'interprétation sont basés sur la posologie de 1 g toutes les 8h.
Céftazidime	30pg	<17	>21	>16	<4	Les critères d'interprétation sont basés sur la posologie de 1g toutes les 8h.
Aztréonam	30pg	<17	>21	>16	<4	Les critères d'interprétation sont basés sur la posologie de 1g toutes les 8h.
Impipénème	10pg	<19	>23	>4	<1	Les breakpoints des carbapénèmes ont été révisés en fonction des propriétés PK-PD et des données cliniques. L'application de ces breakpoints dépend du respect des posologies suivantes : imipénème : 500 mg toutes les 6h ou 1 g toutes les 8h, Ertapénème : 1g toutes les 24h.
Ertapénème	10pg	<18	>22	>2	<0.5	La détection phénotypique d'une carbapénémase par le test MHT est réservée aux études épidémiologiques (voir chapitre recherches complémentaires).
Amikacine	...3*M9 ...	<14	>17	>64	<16	
Gentamicine	10pg	<12	>15	>16	<4	
Acide nalidixique	30pg	<13	>19	>32	<16	La sensibilité diminuée aux fluoroquinolones est détectée chez les salmonelles isolées d'infections extra-intestinales en testant l'acide nalidixique à l'antibiogramme.
Ciprofloxacine	5pg	<15	>21	>4	<1	Valable pour entérobactéries autres que <i>Salmonella</i> Typhi et <i>Salmonella</i> spp. extra-intestinales.
Chloramphénicol	30pg	<12	>18	>32	<8	Ne pas reporter en routine pour les souches isolées d'ITU sauf pour les salmonelles. Valable pour <i>S. Typhi</i> et <i>Salmonella</i> spp. extra-intestinales.
Colistine*	CMI	—	—	>2	<2	
Furanes	300pg	<14	>17	>128	<32	
Fosfomycine	200pg	<12	>16	>256	<64	Indiqué uniquement pour les souches d' <i>E. coli</i> isolées d'infections urinaires. Le disque de 200pg contient 50pg de glucose 6-phosphate. La CMI est déterminée par la technique de dilution en gélose supplémentée de 25pg/ml de glucose 6-phosphate.
Triméthoprime+	1.25/	<10	>16	>4/76	<2/38	
Sulfaméthoxazole	23.75pg					

Tableau extrait du Document M100 - S24, Vol. 34, n°1, 2014. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-forth informational supplement.

** Extraits des recommandations 2014 du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

<http://www.sante.dz/aarm/index.htm>

Table de lecture 2* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Pseudomonas aeruginosa*. ***

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)				CMI critiques (µg/ml)				Commentaires
		R	I	S	S	R	I	S		
Ticarcilline	75 µg	<15	16-23	>24	>128	32-64	<16		Les valeurs critiques pour la pipéracilline et la ticarcilline (avec ou sans ac clavulanique), sont basées sur une posologie d'au moins 3g toutes les 6 heures.	
Ticarcilline + ac. clavulanique	75/10 µg	<15	16-23	>24	>128/2	32/2-64/2	<16/2		Détecter une BLSE en plaçant le disque de TCC entre le disque de CAZ et le disque d'ATM (voir chapitre tests complémentaires).	
Pipéracilline	100 µg	<14	15-20	>21	>128	32-64	<16		L'application des breakpoints pour les céphalosporines dépend du respect de posologies précises.	
Céftazidime	30 µg	<14	15-17	>18	>32	16	<8		Ceftazidime et Aztréonam : 1 g toutes les 6h ou 2g toutes les 8h. Il est recommandé d'informer les infectiologues, pharmaciens, comité des antibiotiques et CLIN de l'hôpital, de ces nouveaux critères d'interprétation. Consulter le clinicien, en particulier pour les patients spécifiques.	
Aztréonam	30 µg	<15	16-21	>22	>32	16	<8		En cas de diamètre R ou I, faire une détection de carbapénémases (voir recherches complémentaires).	
Impénème	10 µg	<15	16-18	>19	>8	4	<2		Valeurs critiques basées sur une posologie de 1g toutes les 8 heures ou 500mg toutes les 6 heures.	
Amikacine	30 µg	<14	15-16	>17	>64	32	<16			
Gentamicine	10 µg	<12	13-14	>15	>16	8	<4			
Netilmicine	30 µg	<12	13-14	>15	>32	16	<8			
Tobramycine	10 µg	<12	13-14	>15	>16	8	<4			
Ciprofloxacine	5µg	<15	16-20	>21	>4	2	<1			
Lévofloxacine	5µg	<13	14-16	>17	>8	4	<2			
Fosfomycine"							Des observations cliniques suggèrent que les infections dues à des souches pour lesquelles la CMI de la fosfomycine est ≤ 128 mg/L (ECOFF) (Epidemiological cut-off value) pourraient être traitées avec de la fosfomycine.	
Colistine	10µg	<10	-	>11	>8	4	<2			

Tableau extrait du Document M100 - S24, Vol. 34, n°1, 2014, Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-forth informational supplement.

** Extraits des recommandations 2014 du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

<http://www.sante.dz/aarn/index.htm>

Table de lecture 4* : Valeurs critiques des diamètres des zones d'inhibition et des CMI pour *Staphylococcus spp.*

Antibiotiques testés	Charge des disques	Diamètres critiques (mm)		CMI critiques (µg/ml)		Commentaires
		R	I	R	I	
Pénicilline	10 UI	<28		>29	<0,12	Le test de la 6-lactamase confirme les cas douteux (voir « Tests complémentaires »). Interprétation variable pour toutes les pénicillines inactivées par les G-lactamases (ampicilline, ticarcilline, Dioxétracilline....).
Oxacilline (<i>S. aureus</i> et <i>S. lugdunensis</i>)	—	—	—	—	<2	Tester le disque de céfoxitine 30 pg pour détecter la résistance à la méticilline de <i>S. aureus</i> et des staphylocoques à coagulase négative.
Céfoxitine (<i>S. aureus</i>)	30 pg	<21	...	>22	<4	La résistance à la céfoxitine signifie la résistance à toute la famille des (3- lactamines).
Oxacilline (<i>S.C.N.</i> sauf <i>S. lugdunensis</i>)	—	—	—	—	<0,25	Le disque d'oxacilline n'est pas fiable. Tester le disque de céfoxitine 30 pg pour détecter la résistance à la méticilline de <i>S. aureus</i> et des staphylocoques à coagulase négative.
Céfoxitine (<i>S.C.N.</i> sauf <i>S. lugdunensis</i>)	30 pg	<24	...	>25	...	Les souches résistantes à la gentamicine sont résistantes à tous les autres aminosides sauf à la méticilline de <i>S. aureus</i> et des staphylocoques à coagulase négative.
Gentamicine	10 pg	<1?	13-14	...>15	...<4...	La détermination de la résistance à l'amikacine est mieux détectée avec la kanamycine. **
Kanamycine	30 pg	<13	14-17	...>18	...<16...	
Amikacine	30 ua	<14	15-16	>17	<16	
Erythromycine	15 pg	<13	14- 22	>23	<0,5	Détecter la résistance inducible en plaçant le disque d'érythromycine à côté du disque de clindamycine.
Clindamycine	2pg	<14	15- 20	>21	<0,5	En présence d'une image d'antagonisme, répondre « Résistance à érythromycine et clindamycine ».
Vancomycine (<i>S. aureus</i>)	—	—	<2	Le disaue de vancomycine ne permet pas de différencier les souches vanco « S » et « I » de <i>Staphylococcus aureus</i> . ni de différencier les souches vanco « S », « I » et « R » de <i>S.C.N.</i> , car les diamètres d'inhibition sont similaires. La détermination de la CMI de vancomycine est obligatoire.
Vancomycine (SCN)	—	—	—	—	<4	
Teicoplanine	30 pg	<10	11-13	>14	<8	
Ofloxacine	5ua	<14	15-17	>18	<1	
Ciprofloxacine	5ua	<15	16-20	>21	<1	
Lévofloxacine	5ua	<15	16-20	>21	<1	
Triméthoprime+ sulfaméthoxazole	1,25/23,75uc	< 10	11-15	>16	<2/38	
RifamDicine	5ua	<16	17-19	>20	<1	Les souches sensibles à la tétracycline sont sensibles à la doxycycline et à la minocycline
Tétracycline	30ua	<14	15-18	>19	<4	
ChloramDhénicol	30ua	<17	13-17	>18	<8	
Quinuoprisme-dalpipristine	15pg	<15	16-18	>19	<1	A reporter pour les souches de <i>S. aureus</i> méthicillino-sensibles. Interprétation variable pour la pristinamycine.
Acide fusidique*	10 pg	<24	—	>24	<1	
Fosfomycine IV**	—	—	—	—	s 32	

Tableau extrait du Document M100 - S24. Vol. 34, n°1, 2014 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fourth informational supplement.

** Extraits des recommandations 2014 du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.

10

<http://www.santé.dz/aarm/index.htm>

Bibliographie

Bibliographie

1. Gaudy C, Buxeraud J. Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique. s.l. : Elsevier, 2005.
2. Aminoglycosides: Activity and resistance. Mingeot L, Tulkens PM, Glupczynski Y. [éd.] Antimicrob Agents Chemother. 1999. 43:727-37.
3. Aminoglycosides-50 years on. Begg EJ, Barclay ML. 1995. 39:597-603.
4. Microbiologie, Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de. Communiqué. 2006.
5. Galimand M.P, Courvalin.P and Lambert.T. Plasmid-mediated high-level resistance to aminoglycosides in enterobacteriaceae due to 16 rRNA methylation. Antimicrob Agents Chemother. 2003. 47:2565.
6. In vitro activity of gentamicin amikacin. Antimicrob agents chemother. Kantor RJ, Norden CW. 1977. 11:126-31.
7. Minimal concentrations of aminoglycoside. Antimicrob agents chemother. Carrizosa J, Levison ME,. 1981. 20:405-9.
8. Carrizosa J, Levison ME. Antimicrob Agents Chemother. Minimal concentrations of aminoglycoside that can synergize with penicillin in enterococcal endocarditis. 1981. 20;405-
9. Manual of pharmacology and therapeutics . Randa Hilal-Dandan, Laurence L, Brunton, Goodman and Gilman's. [éd.] Graw Hill Medical. New-York : s.n., 2008.
10. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides . Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. [éd.] Clin pharmacokinet. 2009. 48:71-88.
11. Gentamicin dosage requirement: Wide interpatient variations in 242 surgery patients with normal renal function. Zaske DE, Cipolle RJ, Strate RJ. 1980. 87:167-9.
12. Suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine. Lacarelle B, Baltasat A, Bouquet S, Venisse N. [éd.] EMC. 2006, Biologie médicale. 90-45-0050.
13. S, Faure. Les aminosides. Act Pharm. 2009. 48(482):51-5.
14. Les aminosides. Act pharm. 2009. 48(482):51-5.
15. Patrice C, Roland L, Edouard B. Antibiogramme. ESKA. PARIS : s.n., 2006. 2-7472-0907-5.
16. Nouvelles résistances de staphylococcus aureus aux aminosides. Soussy C.J, Dublanquet A, Cormier M, Bismuth R, Mizon F, Duval J, Fabian G. Paris : s.n., 2014.
17. Shaw, k.j Rather, R.s G.H Miller. molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside. 1993. 57:139_163.

18. Menard, R C.Molinas M.Arthur J.Duval P.Courvalin,and R.leclerq. Agents chemother, Antimicrob. 1993. 37:78-83.
19. Activité antibactérienne comparée de sept aminosides. Soussy C.J, Duval J. Paris : s.n., 2014.
20. OMS. www.sante.dz/aam/index.htm. www.sante.dz. [En ligne]
21. P, Magnet S Zheng R Nordman. Aminoglycoside resistance resulting from tight drug binding to an altered aminoglycoside acetyltransferase. 2003. 47:1577-1583.
22. J-L, Poirel L Lambert T Ranco E Gaillard. Characterization of class 1 integrons from pseudomonas aeruginosa. 2001. 45:546-552.
23. Galimand M.S, Sabtcheva P, Courvalin.P. World-wide disseminated aminoglycoside resistance methylase gene is borne by composite transposon . Antimicrob Agents Chemother. 2005. 49:2949-2953.
24. Aminoglycosides in hemodialysis patients. Dufull S, Jhonson DW. [éd.] Semin dial. 2009. 22:225-30.
25. Labarde, Sébastien. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique , actualités pharmaceutiques. 2015. 549.
26. Suivi thérapeutique des médicaments . Rev Med Suisse. 2008. 4:1644-8.
27. Suivi thérapeutique des médicaments (2). Rev Med Suisse. 2008. 4:1649-60.
28. Association des assistants, Chef de travaux, Enseignants de pharmacologie. Cours national de pharmacologie. Marketing. 1983. 2-7298-5029_5.
29. F, Jehl. Pharmacocinétique et pharmacodynamie des glycopeptides, Antibiotiques . 2003. 5:89-98.
30. DP, Nicolau. Phamacodynamic rationale for short-duration antibacterail therapy. 2002.
31. Zaoui H, Bouleghlimat I. Étude de la néphrotoxicité induite par la gentamicine . 2015.
32. Anonyme. Gentamicine. Elsevier. 2004.
33. suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides : gentamicine amikacine tobramycine . Bourguignon L, Cazaubon Y, Goutelle S, Guitton J. 2016, biologie médicale. 90-45-0045_A.
34. suivi thérapeutique pharmacologique de la gentamicine. Lacarelle B, Batasat A, Bouquet S, Venisse N. 2006, biologie medicale. 90-45-0050.
35. Zaake DE, Cipolld RJ, Strate RJ,. gentamicin dosage requirement: wide interpatient variations in242 surgery patient with normal renal function. 1980. 87:164-9.

36. Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonats. *clin pharmacokinet.* 2009. 48;71-88.
37. Buijk SE, Mouton JW, Gyssens IC et al. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycoside in critically ill patients . *intensive care med.* 2002. 28:936-42.
38. Schentag JJ, Meagher AK, Jelliffe RW. Applied pharmacokinetics et pharmacodynamics principes of therapeutic drug monitoring. 2006. 285-326.
39. Monsallier J.F, Carli.A,Dhainaut J.F. Précis de thérapeutique. [éd.] Maloine S.A. 1983.
40. Wunderink, Richard G, Cammarta, Sue K et oliphant, Thomas H. Continuation of a randomized, double-blind, multicenter study of linezolidversus vancomycin. 2003. 0149-2918.
41. Houot M, Weiss E, Groh M, Grall I, Zahar JR. Aminoglycosides : de la théorie à la pratique. EMC. 2014. 11(3):1-11.
42. Wunderink, Richard G, et al. Continuation of a randomized , double blind, multicenter study of linezolid versus vancomycin. 2003.
43. mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable: gentamicine,amkacine.propriétés pharmacologiques , indications, posologies et modes d'administrations, surveillance du traitement. *Antibiogramme.* 2011.

Summary

Antimicrobial therapeutics is one of the greatest success stories of the 20th century and our role of all us is to preserve it, considering its effectiveness. In order to guarantee a better tolerance and effectiveness of gentamicin, its high toxicity and the acquired resistance of bacteria encourage us to monitor it.

Our major objectives were set as the pharmacological therapeutic monitoring STP of gentamicin and at the same time the determination of the MIC with respect to the different bacteria isolated from the taken patients;

We are talking here about a transversal descriptive epidemiological study, conducted in three (03) key departments: medical resuscitation, the burn center, and surgical emergencies of Benbadis University Hospital in Constantine. This study is based on a random sample of ten (10) patients aged between four (04) and seventy-six (76) years old with a ratio of sex ratio 0,6 (4 men for 6 women).

The 30 blood samples are subjected to EMIT enzyme immunoassays to determine the C_{max} and C_{min} concentrations for gentamicin. The bacterial strains: 2 Staphylococcus aureus, 1 Staphylococcus coagulase negative, 1 pseudomonas aeruginosa, 4 enterobacteria: 2 klebsiella pneumoniae, 1 morganella morganii and 1 E. coli from blood cultures of isolated hospitalized patients were the subject of a determination of the MIC to gentamicin.

The results showed that all our patients were below the required doses for C_{max} it was $<10\mu\text{g} / \text{ml}$ and for $C_{min} <0.3\mu\text{g} / \text{ml}$.

Our strains are resistant in 75% of cases, and half of them are highly resistant with a MIC $> 256\mu\text{g} / \text{ml}$ for at least three (03) consecutive days.

Our results are may be insignificant seeing the low sampling but they are indicative, they required the need to establish a monitoring unit for PBS and the PK/PD parameters of gentamicin. It is imperative to individualize treatment for all patients to ensure effectiveness and safety.

KEY WORDS: *Gentamicin, Pharmacological Therapeutic Monitoring (PTS), PK /PD, CMI.*

ملخص

يعد العلاج المضاد للميكروبات أحد أكبر النجاحات في القرن العشرين، يتوجب علينا المحافظة عليه وعلى فعاليته. من اجل ضمان تحمل وفعالية أفضل للجنتاميسين دفعتنا كل من سميته العالية ومقاومة البكتيريا المكتسبة له الى اجراء المتابعة العلاجية له.

هدفنا الرئيسي هو المتابعة العلاجية الدوائية للجنتاميسين بالموازاة مع تحديد التركيز المثبط الادنى للبكتيريا التي وجدناها لدى المرضى

عملنا هو دراسة وصفية اجريت على مستوى 3 مصالح: الانعاش، الحروق والاستعدادات الجراحية للمستشفى الجامعي بن باديس قسنطينة، الدراسة شملت عينة عشوائية لعشرة مرضى اعمارهم بين أربع (4) سنوات الى ستة وسبعون (76) سنة، نسبة الجنس 0.6 (4 ذكور و6 اناث)

اخضعت عينات الدم التي كان مجموعها 30 الى اختبارات مقايسة مناعية لتحديد التركيز الاولي والتركيز عند الذروة للجنتاميسين، سلالات البكتيريا التي تم عزلها: 2 مكورات عنقودية ذهبية، 1 مكورة عنقودية سالبة لأنزيم التحلط، 1 زائفة زنجارية، 4 بكتيريا معوية: 2 كلبسيلا رئوية، 1 مورغانيلة مورغانية و1 إشريكية قولونية، معزولة من عينات زراعة الدم للمرضى الماكثين في المستشفى، تم استعمال هذه السلالات لتحديد التركيز المثبط الادنى للجنتاميسين.

بينت نتائج التحليل ان كل المرضى تلقوا اقل من الجرعة المطلوبة: التركيز عند الذروة < 10 ميكروغرام / مل، التركيز الاولي > 0.3 ميكروغرام / مل.

سلالات البكتيريا كانت مقاومة في 75% من الحالات، نصفها كانت جد مقاومة مع تركيز مثبط أدنى < 256 ميكروغرام / مل خلال 3 ايام متتالية على الاقل.

نتائجا قد تكون غير معبرة بالنظر الى صغر عينة الدراسة الا انها تصلح كمؤشر على الاقل، كما تبين قيمة وضرورة انشاء وحدة للمتابعة العلاجية ودراسة خصائص الحركية/ الديناميكا الدوائية للجنتاميسين. من الازامي تفريد العلاج لكل المرضى لضمان الفعالية والامان.

الكلمات المفتاحية: جنتاميسين، متابعة علاجية، الحركية/ الديناميكا الدوائية، التركيز المثبط الادنى.

Noms et Prénoms : Bouzitouna Lamis Sabrine

Date de soutenance : 02/07/2018

Thème : Impact thérapeutique et risque toxicologique des aminosides : Gentamicine

Résumé :

La thérapeutique antimicrobienne est l'une des plus grandes réussites du XXème siècle et notre rôle à tous est de la préserver en tenant compte de son efficacité. Afin de garantir une meilleure tolérance et efficacité de la gentamicine, sa toxicité élevée et les résistances acquises des bactéries nous incitent à sa surveillance.

Nous nous sommes fixés comme objectif majeur le suivi thérapeutique pharmacologique STP de la gentamicine et parallèlement la détermination de la CMI vis-à-vis des différentes bactéries isolées des patients prélevés ;

Il s'agit d'une étude descriptive transversale, menée au sein de trois (3) services clés : la réanimation médicale, le centre des brûlés et les urgences chirurgicales du CHU Benbadis de Constantine. Cette étude porte sur un échantillon aléatoire de dix (10) patients âgés de quatre (04) ans à soixante-seize (76) ans avec un sexe ratio de 0,6 (4 hommes pour 6 femmes).

Les prélèvements sanguins au nombre de 30 sont soumis à des tests immuno-enzymatiques EMIT pour déterminer les concentrations C_{max} et C_{min} pour la gentamicine. Les souches bactériennes : 2 *staphylococcus aureus*, 1 staphylocoque coagulase négative, 1 *pseudomonas aeruginosa*, 4 entérobactéries, 2 *klebsiella pneumoniae*, 1 *morganella morganii* et 1 *Escherichia coli* issues d'hémocultures des patients hospitalisés isolées ont fait l'objet d'une détermination de la CMI à la gentamicine.

Les résultats ont montré que tous nos malades étaient en deçà des doses requises pour la C_{max} elle a été $< 10 \mu\text{g/ml}$ et pour la $C_{min} < 0,3 \mu\text{g/ml}$.

Nos souches sont résistantes dans 75% des cas dont la moitié sont hautement résistantes avec une CMI $> 256 \mu\text{g/ml}$ pendant au moins trois (03) jours consécutifs.

Nos résultats sont peut-être non significatifs vu le faible échantillonnage mais sont néanmoins indicatifs, ils mettent en valeur la nécessité d'instaurer une unité de surveillance du STP et l'étude des paramètres PK/PD de la gentamicine. Il est impératif d'individualiser le traitement pour tous les malades pour en assurer l'efficacité et la sécurité.

Mot clés : Gentamicine, suivi thérapeutique pharmacologique (STP) , PK/PD, CMI.

Laboratoires : Laboratoire de toxicologie CHUC.

Président de jury : Pr. BENLABED Kaddour

Rapporteur : Pr. BELMAHI Habib

Examinatrice : Dr. BATAICHE Insaf

U.Salah Bounider Constantine 3

U.Salah Bounider Constantine 3

U.Frères Mentouri Constantine 1