

Résumé

Objectifs : La néphrotoxicité médicamenteuse notamment due à la gentamicine (GEN) et/ou à la vancomycine (VAN) est une cause fréquente de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) chez les patients hospitalisés. Cette étude a été conçue pour déterminer l'incidence et les facteurs de risque d'IRA, ainsi l'intérêt du suivi thérapeutique dans la détection précoce ou carrément la prévention de cette IRA.

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective évaluative menée sur 18 patients traités par ces deux antibiotiques (seuls ou en association). Le suivi thérapeutique a été effectué par dosage des concentrations résiduelles (C₀) de la GEN /VAN. Une analyse bivariée a été utilisée pour évaluer l'incidence et les facteurs de risque associés à la néphrotoxicité.

Résultats : 12 patients ont été traités par la VAN (9 patients sous perfusion discontinue et 3 patients sous perfusion continue) avec un âge moyen de 46 ans et une prédominance féminine avec 58,3%. Plus de la moitié des patients (58,3%) ont développé une IRA. Ces patients avaient un âge plus avancé que ceux sans IRA (53,43 ans contre 35,60 ans), avec présence de comorbidités (100 % contre 0 %), des traitements considérés néphrotoxiques associés (85,7 % contre 14,3 %), des concentrations résiduelles à l'équilibre plus élevées (33,54 mg/l contre 6,52 mg/l) et une créatininémie pendant traitement indépendamment associé (19,75 mg/l contre 6,33 mg/l). Il n'y avait pas de différence significative en termes de sexe et de durée de traitement, bien que la majorité des patients ayant développé une IRA ont été traités pendant une période plus de 14 jours.

10 patients ont été traités par la GEN, avec un âge moyen de 64,10 ans, et une répartition égale des deux sexes. 70% ont développé une IRA. Il n'y avait pas de différence significative en terme, d'âge, sexe, traitements associés, comorbidités associées, durée de traitement. En revanche, ces patients présentaient une augmentation significative des concentrations résiduelles moyennes (1,67mg/l contre 0,75mg/l) et une augmentation significative de créatinine sérique pendant traitement (22,02mg/l contre 7,16mg/l).

Conclusion : Notre recherche souligne l'importance de la surveillance thérapeutique de la VAN et de la GEN pour la prévention et la gestion précoce de la néphrotoxicité.

Mots clés : vancomycine, gentamicine, néphrotoxicité, IRA, facteurs de risque.

Abstract:

Objectives: Drug nephrotoxicity, notably due to gentamicin (GEN) and/or vancomycin (VAN), is a frequent cause of acute kidney injury (AKI) in hospitalized patients. This study was designed to determine the incidence and risk factors of AKI, as well as the value of therapeutic follow-up in the early detection or prevention of AKI.

Method: This prospective evaluative study was conducted on 18 patients treated with these two antibiotics (alone or in combination). Therapeutic follow-up was carried out by measuring residual concentrations (C₀) of GEN/VAN. A bivariate analysis was used to assess the incidence and risk factors associated with nephrotoxicity.

Results: 12 patients were treated with VAN (9 patients on discontinuous infusion and 3 patients on continuous infusion) with a mean age of 46 years and a female predominance of 58.3%. More than half of the patients (58.3%) developed AKI. These patients were older than those without AKI (53, 43 vs 35, 60 years), had comorbidities (100% vs. 0%), associated nephrotoxic treatments (85, 7% vs. 14, 3%), higher steady-state residual concentrations (33, 54 mg/l vs. 6, 52 mg/l) and independently associated keratinise levels during treatment (19, 75 mg/l vs 6, 33 mg/l). There was no significant difference in terms of gender or duration of treatment, although the majority of patients who developed AKI were treated for more than 14 days.

10 patients were treated with GEN, with a mean age of 64.10 years, and an equal distribution of both sexes. 70% developed AKI. There were no significant differences in terms of age, sex, associated treatments, associated comorbidities or duration of treatment. However, these patients showed a significant increase in mean residual concentrations (1,67mg/l vs. 0,75mg/l) and a significant increase in serum creatinine during treatment (22,02mg/l vs. 7,16mg/l).

Conclusion: Our research highlights the importance of therapeutic monitoring of VAN and GEN for the prevention and early management of nephrotoxicity.

Key words: vancomycin, gentamicin, nephrotoxicity, AKI, risk factors.

I- INTRODUCTION

L'insuffisance rénale aiguë est une altération de la fonction rénale qui survient de façon brutale et qui est le plus souvent réversible, elle se caractérise par une diminution brutale de débit de la filtration glomérulaire (DFG) (1). Elle est considérée comme un diagnostic très courant en milieu hospitalier, peut atteindre 60% des patients hospitalisés (2). Des études montrent que la néphrotoxicité médicamenteuse reste l'une des causes les plus fréquentes d'IRA, son incidence est estimée de 19 à 26% des patients hospitalisés (3). Au sein du vaste groupe des médicaments associés à cette atteinte, les antibiotiques (ATB) sont des déclencheurs bien reconnus d'insuffisance rénale structurelle et fonctionnelle (4), leur toxicité rénale est largement dominée par celle des aminoglycosides dont la gentamicine, qui reste l'une des premières causes d'insuffisance rénale aiguë iatrogène (5).

La gentamicine (GEN) est un antibiotique bactéricide par interférence avec la synthèse de protéines bactériennes, dose dépendant (6), de la famille des aminoglycosides, qui est couramment utilisé dans la pratique clinique quotidienne pour le traitement des infections à gram négatif (7). Elle provoque une réduction de 50% de la fonction rénale chez 10% à 20% des patients (4). Pour cela les recommandations françaises de bon usage émises en 2011, préconisent une durée courte de traitement (≤ 5 jours) à l'exception des endocardites ou des infections ostéoarticulaires sur matériel. Un suivi thérapeutique pharmacologique est recommandé, en particulier en cas de traitement prolongé ou d'insuffisance rénale préexistante (8).

La vancomycine (VAN) est un antibiotique de la famille des glycopeptides, bactéricide par inhibition de la biosynthèse de la paroi bactérienne. Il s'agit d'un antibiotique temps-dépendant à marge thérapeutique étroite, utilisé pour le traitement des infections sévères à bactéries gram positif multi résistantes dont le staphylocoque aureus résistant à la méticilline (SARM) (9). La néphrotoxicité est une préoccupation majeure pour l'utilisation de la VAN depuis son approbation en 1958 (4), de ce fait le suivi thérapeutique est jugé « indispensable » (10).

La néphrotoxicité a été définie comme une augmentation de taux de créatinine sérique de 0,5 mg/dl ou de 0,3 mg/dl ou une augmentation de 1,5 à 2 fois par rapport à la valeur de base sur une période de 48 heures (pendant 2 jours consécutifs en absence d'explication alternative) (9,11). La néphrotoxicité de la VAN et la GEN repose sur des mécanismes très similaires (12), soutenus par plusieurs études, on cite une oxydation pro inflammatoire, un dysfonctionnement mitochondrial, et une apoptose cellulaire conduisant à une lésion tubulaire proximale (4,13). Ils sont éliminés par filtration glomérulaire sans forme inchangée. Ils s'accumulent dans les cellules tubulaires proximales. Cette accumulation intracellulaire conduit à la nécrose de la cellule tubulaire, la VAN pouvait même précipiter au sein de la lumière des tubules et former des bouchons induisant une obstruction tubulaire (5).

L'apparition d'une toxicité rénale induit par ces deux antibiotiques est fortement influencée par plusieurs facteurs de risque, parmi lesquels, l'administration fréquente ou à très forte dose, traitement de longue durée, taux sanguin très élevé de médicament, néphropathie préexistante ou concomitante, âge avancé (> 70 ans), obésité, association à certains médicaments néphrotoxiques surtout les diurétiques de l'anse ,et l'existence d'une comorbidité prédisposant à une maladie rénale (hypertension artérielle (HTA), diabète et état de choc) (6,11).

L'un des axes pour optimiser la prise en charge des patients est la réalisation d'un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) dont l'objectif est de surveiller les taux sériques afin d'éviter les sous ou les surdosages, qui peuvent s'avérer délétères en termes d'efficacité et de toxicité. Pour cela nous avons réalisé cette étude, pour mettre en évidence la valeur et l'importance de la notion de STP de ces antibiotiques afin de prévenir leur néphrotoxicité (9).

Notre travail s'intéresse au suivi des patients hospitalisés (traités avec la GEN et /ou la VAN) au sein de centre hospitalo-universitaire (Nedir Mohamed) de Tizi-Ouzou, service de : cardiologie, réanimation médicale et hématologie, afin de prévenir la néphrotoxicité de ces antibiotiques tout au long de la durée de traitement. Notre étude a comme objectifs :

- Définir la relation entre une augmentation des concentrations résiduelles(C₀) et l'installation d'une IRA.
- Evaluer et corriger l'état des pratiques professionnelles du STP de ces antibiotiques.
- Déterminer l'incidence de la toxicité rénale chez les patients traités par la GEN et la VAN.

II-PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective, type évaluatif, réalisée au niveau de CHU de Tizi-Ouzou dans les services susmentionnés, sur une période de 6 mois, allant de décembre 2023 jusqu'au mois de mai 2024. Qui a porté sur 18 patients, tout âge compris, traités par la VAN et/ou la GEN par voie parentérale, pour une période dépassant les 5 jours, dont les taux de créatinine sérique avant le début de traitement sont dans les normes (Homme : 6-13mg/l, Femme : 5-11mg/dl et enfant : 2-7mg/l).

N'ont pas été inclus dans notre étude, les patients ayant une créatinine sérique perturbée avant le début de traitement, les patients pour lesquels l'antibiotique est administré pour une durée inférieure à 5 jours, et les patients dont les informations sont inaccessibles ou manquantes.

Le recueil des informations a été réalisé au moyen d'une fiche de renseignement préétablie spécifique au dosage du GEN/VAN (voir Annexe I), qui devrait accompagner chaque prélèvement.

Une autorisation préalable a été obtenue par les chefs des différents services pour avoir accès aux services et aux dossiers des patients afin de compléter la fiche de renseignement.

Pour chaque patient inclus dans l'étude les informations ci-dessous ont été enregistrées : âge, sexe, mesure de la créatinine sérique de début jusqu'à l'arrêt de traitement, voie d'administration, le type de la perfusion, les posologies, les concentrations résiduelles de VAN / GEN et la durée du traitement. De plus, des facteurs de risque concomitants de la toxicité rénale ont été collectés notamment, les comorbidités associés (diabète sucré ; HTA ; états de choc) et l'administration d'au moins un des produits suivants : diurétiques de l'anse, inhibiteur de l'enzyme de conversion(IEC), antagoniste de récepteur de l'angiotensine(ARAII), cyclosporine ou tacrolimus, anti inflammatoire non stéroïdiens et autres antibiotiques (14).

Des études récentes suggèrent qu'une augmentation de créatininémie de 0,3 mg/dl sur une période de 48h pourrait être un indicateur plus précoce d'IRA, cette valeur est proposée comme seuil de référence pour la définition de IRA dans notre étude (15).

Des prélèvements sanguins de 2 ml sur tubes héparinés ou secs, sur une veine du pli du coude (du bras opposé au bras perfusé), ont été réalisés par des infirmiers, afin de doser la concentration résiduelle de la GEN / VAN, acheminés immédiatement vers le laboratoire de toxicologie du CHU de Tizi-Ouzou. Tous les prélèvements ont été effectués une fois l'équilibre atteint, 5 fois la demi vie, soit après 2 jours du début de traitement (ou après chaque ajustement posologique), les tubes dont le sang est hémolysé ou le prélèvement est non conforme n'ont pas été pris en considération.

Le dosage se fait sur plasma ou sérum après la centrifugation du sang total, par technique immunologique en phase homogène par polarisation de fluorescence sur (COBAS INTEGRA® 400 plus). Les résultats recueillis ont été comparés aux valeurs cibles utilisés au niveau de service de toxicologie : **GEN** : taux résiduel : $C_0 < 1$ mg/l (le prélèvement est effectué juste avant la perfusion) et pour la **VAN** : taux résiduel en cas de perfusion discontinue : 10-15 mg/l (le prélèvement est effectué juste avant la perfusion). Taux résiduel en cas de perfusion continue : 20-40 mg/l (le prélèvement peut se faire à n'importe quel moment de la perfusion).

Les dossiers ont été traités un par un, la saisie des données et l'analyse statistique des résultats ont été effectuées par le logiciel **SPSS** version 22, la conception des graphiques a été réalisée par l'Excel version 2019. Le test de khi-deux a été utilisé pour identifier la relation entre les différentes variables, la valeur de p value $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative (16). L'analyse des données a comparé les patients atteints d'IRA avec des patients qui n'ont pas développé d'IRA.

III- RESULTATS

Durant la période d'étude qui s'est étalée sur 6 mois, 18 patients ont été inclus. 9 patients étaient de service de cardiologie, 5 patients de service d'hématologie, 4 patients de service de réanimation médicale. 9 patients ont été traités pour une endocardite infectieuse, 5 pour un sepsis, un pour l'infection de gorge, un pour surinfection nasal, un pour une méningite, et un pour une infection sur

cathéter. 6 patients (33,33%) ont été traités par la GEN seule, 8 patients (44,45%) par la VAN seule et 4 patients (22,22%) par l'association de ces deux antibiotiques. 52 prélèvements ont été effectués et analysés au niveau du laboratoire (22 pour la GEN et 30 pour la VAN). Notre population générale présente un âge moyen de $54,56 \pm 18,33$ ans (figure1), avec des extrêmes (21 à 80 ans). La répartition des patients selon le sexe, montre une prédominance féminine avec un sexe ratio H/F = 0,64. La durée moyenne de traitement par la GEN était de $(12,50 \pm 4,03)$ jour avec des extrêmes de (5 à 17 jours), pour la VAN était de $(20,17 \pm 15,19)$ jours avec des extrêmes de (7 à 50 jours). Le taux de mortalité pour l'ensemble de l'étude était de 33,33% (06 décès). Les données démographiques et cliniques des patients sont présentées dans le tableau 1.

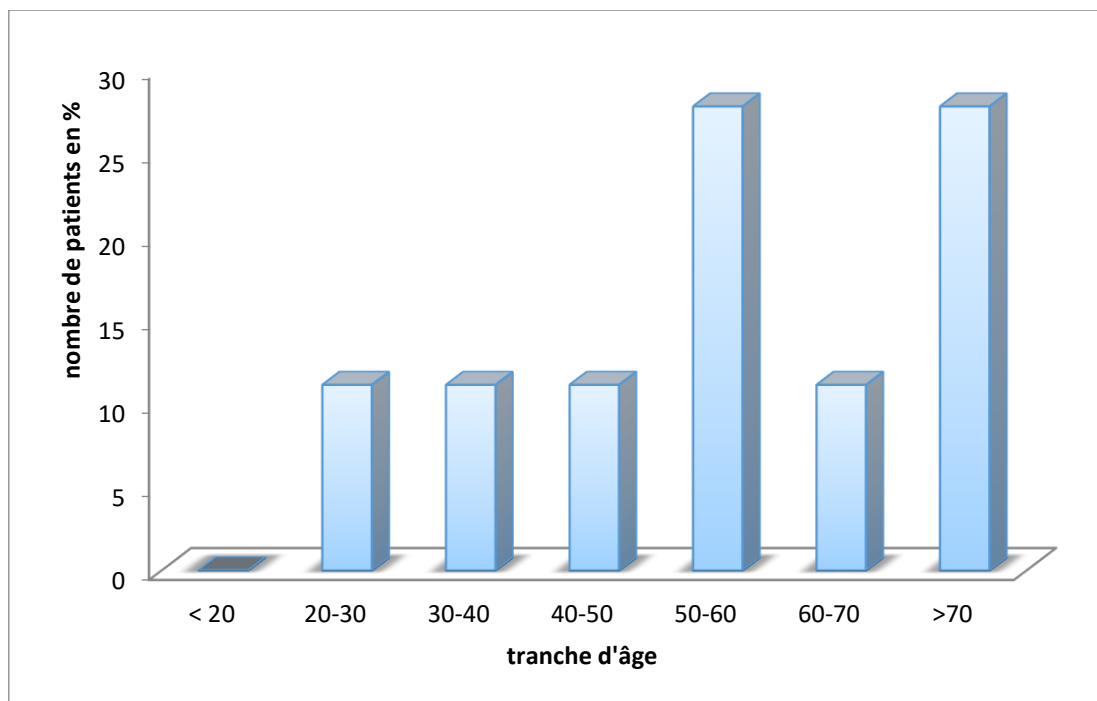


Figure1 : répartition des patients selon les tranches d'âge.

Tableau 1 : Les données démographiques et cliniques des patients.

Taille de l'échantillon	Patients : n= 18
Services (%) :	
Cardiologie	50
Hématologie	27,78
Réanimation médicale	22,22
Age (moyenne \pmET) (années)	54,56 \pm 18,33
Sexe (%)	
F :	11(61,10)
M :	7 (38,90)

Type d'antibiotique (%)	
GEN	6(33,33)
VAN	8(44,44)
Association	4(22,22)
Type d'infection (%) :	
Endocardite infectieuse	9(50)
Sepsis	5(27,8)
Infection de gorge	1(5,55)
Surinfection nasale	1(5,55)
Méningite	1(5,55)
Infection sur cathéter	1(5,55)
Type de germe (%) :	
Staphylocoques	27,77
Streptocoque	5,56
Entérobactérie	33,33
Indéterminé	22,22
Autre	11,11
Mode d'administration de la VAN (%)	
Perfusion continue	3 (25)
Perfusion discontinue	9(75)
Traitements associés (%)	
Autres ATB	3(16,67)
Diurétique de l'anse	4(22,28)
IEC ou ARAII	5(27,78)
Vasopresseur	3(16,67)
Aucun	6(33,33)
Maladies associées (%)	
HTA	8(44,44)
Diabète	5(27,78)
Etat de choc	1(5,56)
Aucun	8(44,44)
Durée de traitement pour la GEN (%)	
Inférieure à 7 jours	1(10)
Supérieure à 7 jours	9(90)
Durée de traitement pour la VAN (%)	
Inférieure à 14 jours	6(50)
Supérieure à 14 jours	6(50)
C₀ de la GEN (moyenne) (mg/l)	1,40 ± 0,73
C₀ de la VAN (moyenne) (mg/l)	22,28 ± 17,64

C₀ : concentration résiduelle

Onze (61,11%) patients ont développé une néphrotoxicité pendant le traitement avec ces ATB (utilisé seule ou en association). En utilisant le test khi2 (analyse de l'indépendance), aucune relation significative n'a été retrouvée (pour la survenue de la toxicité rénale) chez les patients ayant reçu la VAN ou la GEN seule ou en association (p=0.664). De ce fait, le reste de l'étude traitera que les patients sous la VAN et ceux sous la GEN.

Les caractéristiques des deux populations (les patients ayant développé ou pas l'IRA) sont présentées dans le tableau 2.

La présence du diabète et le traitement associé semblent être des facteurs de risque de l'apparition de l'IRA chez la population générale (p= 0,036 et p= 0,006 respectivement).

Tableau 2 : comparaison entre les patients ayant développé une IRA et ceux qui ne l'ont pas.

Variable	IRA n=11	Sans IRA n=7	P value*
Age (Moyen) (ans)	58,55 ± 13,26	48,29 ± 24,17	0,259
Sexe (%)			
F	5 (45,5)	6 (54,5)	0,088
M	6 (85,7)	1 (14,3)	
Antibiotiques (%)			
GEN	4(66,7)	3(33,3)	0,664
VAN	4(50)	4(50)	
Association	3(75)	1(25)	
Comorbidités (%)			
HTA	8(80)	2(20)	0,066
Diabète	6(75)	2(25)	0,280
	5(100)	0 (0)	0,036*
Traitements associées (%)			
Autres ATB	10(83,3)	2(16,7)	0,006*
Diurétique de l'anse	3(100)	0(0)	0,130
IEC et/ou ARAII	4(100)	0(0)	0,070
Vasopresseur	3(60)	2(40)	0,952
	3 (100)	0(0)	0,130

*P value significative (P ≤ 0.05)

Etude des patients ayant reçu la vancomycine

Douze (54,5%) patients ont été traités par la VAN (9 patients sous perfusion discontinuée et 3 patients sous perfusion continue). Leur âge moyen était de 46,00 ± 15,22ans, avec une prédominance féminine de 58,3%, le sexe ratio H/F=0,71. Sur ces 12 patients, 7(58,3%) ont développé une IRA. Le début moyen d'IRA était au environ du 9,71^{ème} ± 5,88 jours, et la durée moyenne du traitement était de 484,08h ± 364,56h (équivalent de 20,17 ± 15,23 jours).

Les patients ayant développé une toxicité rénale ne différaient pas significativement de ceux sans toxicité rénale en terme de sexe (p=0,198), traitements associés [autres ATB (p=0,079), diurétique de l'anse (p=0,190), IEC et/ou ARAII (P=0,190), vasopresseur (p=0,190)], la durée de traitement

(p=0,558), type d'infection, posologie (0,190) et enfin la créatinine de base (8,18mg/l contre 6,92mg/l p=0,296).

En revanche, ces patients présentaient une augmentation significative des concentrations résiduelles moyennes de VAN 33,54mg/l contre 6,52mg/l pour ceux n'ayant pas développé une IRA avec (p=0,002) (figure2). Une augmentation significative de la créatinine sérique pendant le traitement (19,75mg/l contre 6,3mg/l avec p=0,000) (chez certains patients où le suivi a été fait précocement, l'augmentation de la créatinine a été nettement précédée par l'augmentation des taux résiduels de la VAN, voir annexe II). Un âge plus avancé ($53,43 \pm 12,46$ ans contre $35,60 \pm 13,12$ ans, p=0,038), avec présence d'au moins une comorbidité (diabète et /ou HTA et /ou état de choc (p=0,013). Les caractéristiques des patients traités par la VAN sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3 : les caractéristiques des patients sous vancomycine.

Variable (%)	IRA n=7 (58,3)	Pas IRA n=5(41,7)	P
Age (moyenne) (ans)	53,43 ± 12,46	35,60 ± 13 ,12	0,038**
Sexe (%)			
M	4(80)	1(20)	0,198
F	3(42,9)	4(57,1)	
Type d'infection (%) :			
Endocardite infectieuse	1(100)	0(0)	0.285
Sepsis	3(75)	1(25)	0.157
Infection de gorge	0(0)	1(100)	0.285
Surinfection nasale	0(0)	1(100)	0.285
Méningite	0(0)	0(0)	
Infection sur cathéter	1(100)	0(0)	0.285
Posologie (%) :			
Supérieur à 4g/24h	2(100)	0(0)	0,190
Comorbidité : (diabète, HTA et/ou état de choc) (%)	5(100)	0(0)	0,013**
Traitements associés (%)	6(85,7)	1(14,3)	0,023**
Autres ATB	5(83,3)	1(16,7)	0,079
Diurétique de l'anse	2(100)	0(0)	0,190
IEC et/ou ARA II	2(100)	0(0)	0,190
Vasopresseur	2(100)	0(0)	0,190
Durée de traitement (%)			
Supérieure à 14 jours	(4)66,7	(2)33,3	0 ,558
C₀ maximale (mg/l) (la moyenne)	33,54 ± 14.60	6,52 ± 1,74	0,002**
C₀ perf continue (normes du laboratoire) (mg/l)			
<20	0(0)	0(0)	

20-40	2(66,67)	0(0)	
>40	1(33,33)	0(0)	
C₀ perf continue (normes récentes) (mg/l)			
<20	0(0)	0(0)	
20-25	0(0)	0(0)	
>25	3(100)	0(0)	
C₀ perf discontinue (mg/l)			
<10	0(0)	5(100)	
10-15	0(0)	0(0)	0.03**
>15	4(100)	0(0)	
Créatinine de base (moyenne) (mg/l)	8,18	6,92	0,296
Créatinine pendant Traitement (mg/l)			
	19,75*	6.33	0.000**

C₀ : concentration résiduelle.

*Moyenne de deux mesures consécutives de créatinine sérique perturbées pendant traitement chez les patients avec IRA.

** p value ≤0.05 elle est significative.

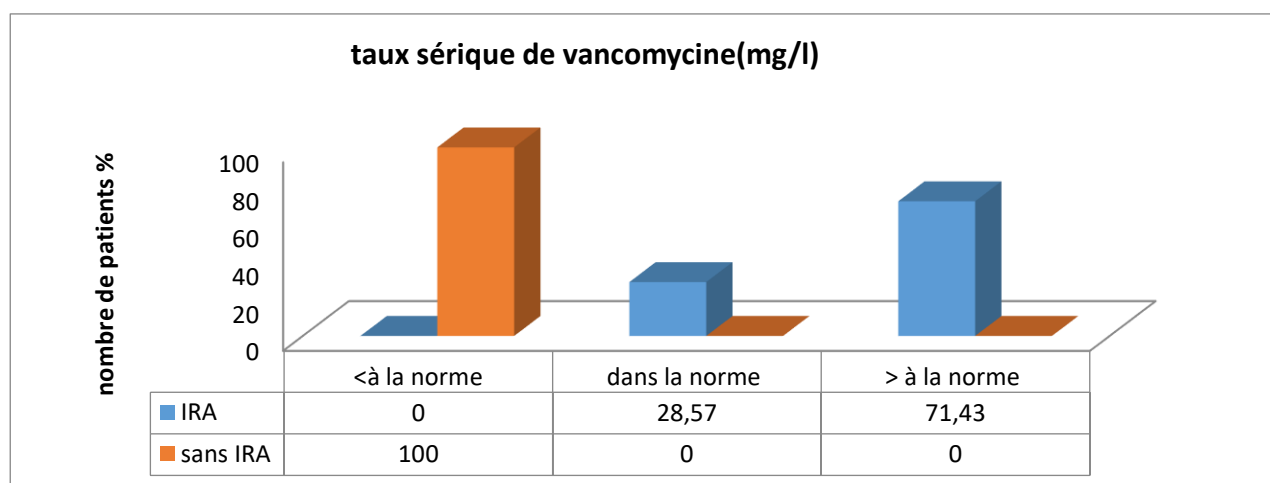


Figure2 : taux sériques de vancomycine chez les patients avec et sans IRA.

Etude des patients ayant reçu de la gentamicine

Dix (45,5%) patients ont reçu la GEN. Leur âge moyen était de $64,10 \pm 16,29$ ans, avec répartition égale des deux sexes, parmi ces 10 patients 7 (70%) ont développé une IRA. Le début moyen d'IRA était au $10,29^{\text{ème}} \pm 6,07$ jours, et la durée moyenne du traitement par la GEN dans ce groupe était de $300 \text{ h} \pm 96,72 \text{ h}$ (équivalent de $12,5 \pm 4,03$ jours).

Les patients ayant développé une toxicité rénale ne différaient pas significativement de ceux sans toxicité rénale en termes d'âge ($p=0,852$), de sexe ($p=0,490$), de traitements associés [autres ATB ($p=0,49$), IEC et/ou ARAII ($p=0,778$)], de comorbidités associées ($p=0,880$), de durée de

traitement (p=0,490), type d'infection, posologie (0,573) et de la créatinine sérique de base (8,94mg/l contre 8,46mg/l p=0,690).

En revanche, ces patients présentaient une augmentation significative des concentrations résiduelles moyennes de GEN (1,67mg/l contre 0,75mg/l p=0,05) (figure 4). Une augmentation significative de créatinine sérique pendant le traitement (22,02mg/l contre 7,16mg/l p=0,05) (chez certains patients où le suivi a été fait précocement, l'augmentation de la créatinine a été nettement précédée par l'augmentation des taux résiduels de la GEN, voir annexe II). Et une co-administration des diurétique (p=0,038). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 : les caractéristiques des patients sous gentamicine.

Variable (%)	IRA n=7(70)	Pas IRA n=3 (30)	p=
Age	63.29 ± 14,12	66 ± 24,24	0.825
Sexe (%)			
M	4(80)	1(20)	0,490
F	3(60)	2(40)	
Type d'infection (%) :			
Endocardite infectieuse	5(62,5)	3(37,5)	0,301
Sepsis	1(100)	0(0)	0,490
Infection de gorge	0(0)	0(0)	
Surinfection nasale	0(0)	0(0)	
Méningite	1(100)	0(0)	0.490
Infection sur cathéter	0(0)	0(0)	
Posologie moyenne (mg/24h) :	182,86	173,33	0.573
Comorbidités (HTA, Diabète et/ou état de choc) (%)	71,4	28,6	0,880
Traitements associées (%) :			
Autres ATB	4(80)	1(20)	0,490
Diurétique de l'anse	5(100)	0(0)	0,038**
IEC et/ou ARA II	4(66,7)	2(33,3)	0,778
Vasopresseur	7(70)	3(30)	
Durée de traitement			
Supérieure à 7jours (%)	66,7	33,3	0,490
C₀ maximale (mg/l) (la moyenne)	1,67	0,75	0,05**
C₀ (%)			
Inférieure à 1mg/l	25	75	0,011**
Supérieure à 1mg/l	100	0	
Créatinine de base (mg/l) (moyenne)	8,94	8,46	0,690
Créatinine pendant Traitement (mg/l)	22,02*	7,16	0,05**

C0 : concentration résiduelle.

* Moyenne de deux mesures consécutives de créatinine sérique perturbées pendant traitement chez les patients.

** p value ≤0.05, elle est significative.

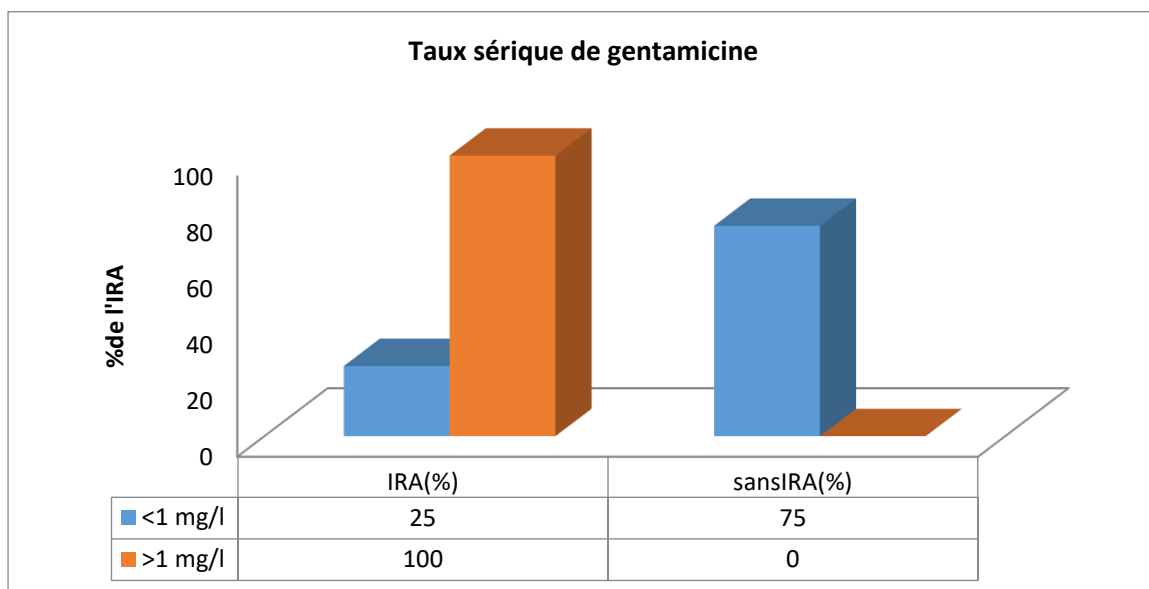


Figure 4 : taux sériques de gentamicine chez les patients avec et sans IRA.

Etude comparative entre la gentamicine et la vancomycine

L'étude comparative des deux groupes ayant développé une IRA sous GEN et sous VAN n'a montré aucune différence significative en termes d'âge ($p=1,191$), de sexe ($p=1,000$), de traitements associés ($p=0,299$), de comorbidités ($p=1,000$), de durée de traitement ($p=0,143$) et de délai d'apparition de l'IRA ($p=0,859$). Cependant, l'étude a montré que l'incidence de l'IRA était plus élevée avec la GEN, avec une différence non significative ($p=0,571$).

Tableau 5 : Etude comparative des patients traités par la GEN et la VAN ayant développé une IRA.

	GEN	VAN	P value
Incidence de l'IRA	70%	58,3%	0,571
Age	63,29	53,43	0,191
Sexe ratio H/F	1,33	1,33	1,0000
Comorbidités (HTA, Diabète et/ou état de choc)	71,4%	71,4%	1,0000
Traitements associés (%) :			0,299
Autres ATB	57,1	71,4	0,577
Diurétique de l'anse	71,4	28,6	0,109
IEC et/ou ARA II	57,1	28,6	0,280
Vasopresseur	0	28,6	0,127
Durée de traitement (jours)	11,57	21,71	0,143
C₀(%)			0,515
Inferieure aux normes	0	0	
Dans les normes	1(14,3)	2(28,6)	
Supérieure aux normes	6(85,7)	5(71,4)	

Créatinine de base (moyenne) (mg/l)	8,94	8,18	
Créatinine pendant traitement (mg/l)	22,02	19,75	0,629
Délai d'apparition de l'IRA (jours)	10,29	9,71	0,859

VI -DISCUSSION

Les données concernant l'administration concomitante de VAN et d'aminosides (comme la GEN) chez l'homme sont discordantes, certaines études suggèrent que cette combinaison accroît la néphrotoxicité induite par les aminosides (17,18). Ryad et ses collègues ont étudié la néphrotoxicité chez 168 patients recevant de la VAN seule, 63 patients recevant de la VAN en association avec un aminoside, et 103 recevant des aminosides seuls, Une néphrotoxicité s'est produite respectivement dans 5 %, 22 % et 11 %, soit une différence significative (19). Par contre nos résultats ont montré qu'il y a aucune différence significative entre la survenue de la néphrotoxicité chez les patients ayant reçu la VAN ou la GEN seule ou en association ($p=0.668$). Les résultats de l'étude de Cimino et al, corroborent les nôtres, ils ont examiné 81 patients ayant reçu de la VAN seule ou une association avec un aminoside (GEN) et ont trouvé une incidence de néphrotoxicité de 15% dans les deux groupes, ne confirmant pas l'idée d'une néphrotoxicité additive avec ces agents (20).

Vancomycine

La VAN étant un antibiotique à index thérapeutique étroit, éliminé principalement par voie urinaire, et en raison de risque de la néphrotoxicité, un dosage plasmatique pour le suivi des concentrations résiduelles est indiqué, pour éviter une éventuelle inefficacité ou toxicité (9). L'incidence de l'IRA de VAN rapportée dans des études précédentes est variable, allant de 11,6 % à 42.6 % (21) . Notre étude montre un taux plus élevé de 58,3%, cela est probablement dû à un pourcentage élevé des patients gravement malades (présence à 100% de comorbidités) et 85% ont un traitement néphrotoxique associé, également à la taille réduite de notre échantillon ($n=12$).

Les caractéristiques démographiques comme l'âge, le sexe ne sont pas souvent significativement liés à la néphrotoxicité chez les patients traités par VAN (14). Bien que des cas exceptionnels ont été observés (22). Nos résultats montrent que l'âge moyen de groupe avec IRA était 53,43 ans contre 35,6 ans pour les patients sans IRA, l'analyse bivariée a identifié l'âge comme variable qui peut être associé à l'IRA avec une $p=0,038$.

La durée de traitement prolongée est fréquemment considérée comme facteur de risque associé à l'apparition d'une toxicité rénale. Nos résultats montrent que 66,7% des patients ayant reçu de la VAN au-delà de 14 jours ont développé une IRA contre 33,3% sans IRA, cette incidence reste

statistiquement non significative ($p=0.558$). Ces résultats corrélaient avec plusieurs études, où, aucune relation significative entre la néphrotoxicité et la durée de traitement n'a été observée (23,24), d'autres études par contre, estiment que la survenue de la néphrotoxicité est en fonction de la durée du traitement (25,26). Jeffres et al retrouvent qu'une durée du traitement excédant les 14 jours est associée à un risque accru de néphrotoxicité (27). Hall et al parlent plutôt de 15 jours et Rutter et al parlent de 7 jours (25,28).

Des doses élevées ($\geq 4\text{g}/24\text{h}$) sont associées à un risque accru de développement d'une IRA. Tous les patients de notre étude qui ont reçu la VAN $\geq 4\text{g}/24\text{h}$ ont développé l'IRA (0,190). Une étude de cohorte rétrospective a évalué la néphrotoxicité de la VAN à forte dose. Lodise et al ont observé chez 291 patients une différence significative d'incidence de la néphrotoxicité chez les patients recevant de la VAN $\geq 4\text{ g / jour}$ (9 patients sur 26 soit 34,6 %), VAN $< 4\text{ g / jour}$ (24 patients sur 220, 10,9 %) ($p = 0,001$) (9).

Diverses comorbidités s'avèrent être des facteurs de risque importants d'IRA associés à la VAN. Tous les patients de notre étude qui ont développé une IRA présentaient au moins une comorbidité associée ($p= 0,013$). Spapen Herbert et ses collègues ont montré que le diabète et le choc sont des facteurs significativement indépendants de néphrotoxicité (79%, 87 % contre 54%, 59% $p=0,01$, $p=0,002$ respectivement) (11). Ingram et Paul ont observé que les personnes souffrant d'hypertension étaient plus susceptibles de développer une néphrotoxicité (29). Le diabète altère les vaisseaux sanguins rénaux, l'hypertension artérielle augmente la pression dans ce dernier et enfin dans l'état de choc la perfusion rénale peut être compromise, de ce fait ces facteurs fragilisent la fonction rénale et ainsi augmentent le risque de lésions.

Une toxicité synergique peut également survenir lorsque la VAN est utilisée avec d'autres agents néphrotoxiques (30). L'analyse bivariée des résultats de notre étude a montré une relation significative avec $p=0,023$. Plusieurs études ont rapporté cette augmentation de l'incidence de la néphrotoxicité avec ces agents néphrotoxiques, notamment : les diurétiques de l'anse, les vasopresseurs et les bloqueurs de système rénine-angiotensine (ARAII et IEC). On cite une étude de Pritchard, qui a rapporté que 14 des 21 patients ayant développé une néphrotoxicité sous la VAN avaient également reçu d'autres agents néphrotoxiques (31).

Les patients qui ont développé une néphrotoxicité, avaient des concentrations résiduelles moyennes de VAN à l'état d'équilibre plus élevées $33,54\text{mg/l}$ contre $6,52\text{mg/l}$ pour ceux qui n'ont pas été atteints (avec $p=0,002$). De manière correspondante, les valeurs moyennes de la créatinine sérique maximale pendant traitement étaient significativement élevées ($19,75\text{mg/l}$ contre $6,33\text{mg/l}$, $p=0.000$). De ce fait, tous les patients ayant des taux résiduels de la VAN $>15\text{mg/l}$ ont fini par développer une IRA ($p=0,03$). Nos résultats étaient identiques à ceux trouvés par Jeffres et ses collègues, qui ont montré, dans le cas de la perfusion discontinue, que les patients avec des concentrations résiduelles $\geq 15\text{mg/l}$ présentaient

des augmentations significativement plus importantes de la créatinine sérique maximale par rapport aux patients avec une concentration résiduelle $< 15\text{mg/l}$ (17mg/l contre 11mg/l $P = 0,001$) (27). Une étude réalisée par Bosso et al, a retrouvé un risque 3 fois plus élevé de néphrotoxicité chez les patients présentant un creux (C_0) de 15mg/l ou plus (22). Dans un récent essai prospectif multicentrique mené entre 2008 et 2010 auprès de 228 patients, une néphrotoxicité induite par la VAN a été rapportée chez 28,6 et 8,9% des patients avec des concentrations résiduels > 15 et $< 15\text{mg/l}$ respectivement (22).

Concernant l'atteinte des valeurs cibles pour la perfusion discontinue (10-15) mg/l , les concentrations de VAN après l'état d'équilibre sont en dessous de la zone thérapeutique, chez 41,66%. La majorité de ces patients étaient neutropéniques, ce qui explique cette clairance élevée de la VAN (32), ces résultats ont été retrouvés par Fernández de Gatta, qui a mis en évidence une augmentation chez les patients neutropéniques de la clairance totale de la VAN et des volumes de distribution (33).

L'augmentation du nombre de souches avec des CMI (concentration minimale inhibitrice) élevées, la lente bactéricidie, la mauvaise diffusion tissulaire de la VAN (comme dans le tissu pulmonaire), poussent à augmenter les concentrations minimales plasmatiques, c'est pour cela les concentrations recommandées en perfusion continue étaient de 20 à 40mg/l (34). Cependant, l'efficacité de l'augmentation des concentrations sériques minimales de la VAN pour le traitement des infections pulmonaires au SARM n'a pas été établie (35). De ce fait, toutes les études récentes recommandent des concentrations plus basses, l'intervalle de 20-25 mg/l est généralement ciblé (11). On cite l'étude d'Ingram et ses collègues, qui en effet, ont détecté une différence frappante dans l'incidence de la néphrotoxicité à un taux sérique de VAN de 28 mg/l au cours d'une perfusion continue (30). Spapen Herbert et ses collègues ont montré que l'IRA était plus fréquemment observée chez les patients présentant des taux de VAN compris entre 25 et 30mg/l que chez ceux dont les taux ne dépassaient pas 25mg/l (24% contre 8% $p < 0,0001$). L'incidence de l'IRA a fortement augmenté lorsque la VAN atteignait des concentrations $> 30\text{mg/l}$ par rapport aux patients dont les valeurs restaient inférieures à ce niveau (32% contre 68%) (11). Boudia et al ont trouvé que l'incidence de IRA augmentaient lorsque les concentrations résiduelles dépassaient 25mg/l (36). Ceci est conforme à nos observations les 3 /12 patients ayant des $C_0 > 25\text{mg/l}$ ont fini par développé une toxicité rénale.

Gentamicine

La GEN est reconnue comme l'un des aminoglycosides les plus couramment utilisés dans la pratique clinique quotidienne pour le traitement des infections à Gram négatif. Cependant, l'apparition de néphropathie constitue une complication clinique majeure liée à l'utilisation de ce médicament, observé non seulement chez les patients recevant des doses thérapeutiques, mais également chez ceux recevant des doses prophylactiques (37). Une étude a mis en évidence l'efficacité d'un suivi thérapeutique dans la prévention de la néphrotoxicité (38).

Les taux rapportés de néphrotoxicité de la GEN varient considérablement allant de 1,2% à 55% (39). Dans notre étude, l'incidence de néphrotoxicité est de 70%, cette élévation est due peut-être au nombre des patients très limités (10 patients) et la présence des facteurs de risque.

L'âge moyen des patients développant une néphrotoxicité était de 63,29ans, avec un sexe ratio F/H=0,75. Nos résultats n'ont révélé aucune association statistiquement significative entre l'âge ($p=0,825$), le sexe ($p=0,490$) et le développement de la néphrotoxicité. Cela peut être dû à l'âge avancé de notre population mise sous GEN avec une moyenne d'âge de 64ans. Nos résultats ne s'accordent pas avec ceux d'une méta-analyse faite en 2021, sur la base de huit études, a révélé que le risque absolu global d'IRA suite à une exposition aux aminosides (avec 68,6 % à 100 % des patients recevant de la GEN) était de 15,1 % chez les patients âgées de plus de 65 ans contre 10,5 % chez les patients > 18 ans ($p=0,00001$) (40). Une autre étude a montré que les personnes âgées sont aussi plus vulnérables à la néphrotoxicité, probablement en raison d'une diminution de la fonction rénale et d'une diminution de la capacité de régénération des cellules (41).

Une fois présente dans le tissu rénal, la GEN a une demi-vie d'environ 100 heures, et n'est éliminée complètement qu'au bout de plusieurs mois. L'accumulation progressive dans le tube proximal explique que l'atteinte rénale ne s'observe qu'après plusieurs jours de traitement (7 à 10 jours en moyenne) et parfois alors que celui-ci est déjà interrompu. L'incidence de l'atteinte rénale est directement proportionnelle à la durée du traitement (5). Dans notre étude les patients ayant développé une IRA avaient une durée de traitement moyenne de 12,5 jours, dont 66,7% des patients ayant reçu de la GEN au-delà de 7 jours. Le début moyen d'IRA était au 10^{ème} jour avec un début d'apparition allant de 5 jours après le début de traitement jusqu'à 2 jours après son arrêt. Nos résultats sont similaires à ceux trouvé par Zimmer rapuch ; où il a trouvé une augmentation significative de la créatinine sérique qui a débuté au environ du 5^{ème} au 8^{ème} jour après le début de traitement (38). D'autres études ont montré qu'à partir de 7^{ème} jour les lésions rénale sont déjà installées(42). Pour la relation entre la durée de traitement et l'installation de l'IRA, certaines études antérieures ont identifié cette association (43,44). D'autres études ont montré qu'une durée de traitement supérieure à 7 jours constitue un facteur de risque (38,45).

Dans notre étude, nous avons constaté qu'il n'y avait aucune association entre la dose de GEN et le développement de l'IRA (0,573), ce qui a également été rapporté par d'autres études. En effet, aucune étude ne décrit un effet direct de la dose de GEN sur l'IRA (47). Nos résultats pourraient en partie refléter le fait que les doses prescrites étaient relativement conservatrices, avec une dose moyenne de 182,86 mg/ 24h.

La néphrotoxicité de la GEN dans notre groupe d'étude ne peut être due à la présence de comorbidité($p=0,880$), ces résultats sont soutenus par plusieurs études comme celle de Sweileh et al,

Paquette et al et Selby et al (7,46,47). Tandis qu'une autre étude montre que le diabète semble augmenter le risque de néphrotoxicité induite par les aminoglycosides (48).

La co-administration de GEN avec d'autres agents néphrotoxiques tel que les diurétiques de l'anse, les vasopresseurs et les IEC ou ARAII a été fréquemment rapportée comme facteur de risque(41), l'analyse des données a révélé que seule les diurétiques de l'anse étaient statistiquement liés à la néphrotoxicité associée aux aminosides ($p=0,038$) rejoignant ainsi les conclusions des autres études(7,43).

En ce qui concerne le suivi des concentrations résiduelles à l'équilibre de la GEN (C_0), Les patients qui ont développé une néphrotoxicité avaient des concentrations résiduelles moyennes plus élevées (1,67 contre 0,75mg/l chez ceux sans IRA, avec $p=0,05$). De manière correspondante, les valeurs moyennes de la créatinine sérique pendant traitement étaient significativement élevées (22,02 mg/l contre 7,16 mg/l $p=0,05$). Certains auteurs ont suggéré qu'une concentration résiduelle cible < 1 mg/l voir 2mg/l était acceptable (49) ; d'autres suggèrent que ces concentrations cibles sont trop élevées. Des essais cliniques, lors desquels les C_0 cibles étaient maintenues < 2 mg/l, ont montré une incidence importante de la néphrotoxicité (50). L'intervalle posologique optimal pour chaque patient doit être établi à l'aide du STP, en ciblant une C_0 inférieure à 0,5 à 1 mg/l (49). D Raveh et al montraient que utilisant une cible de concentration minimale < 1 mg/l a significativement moins de risque de néphrotoxicité par rapport aux patients avec une $C_0 > 1,1$ mg/l (43).

L'étude comparative entre la néphrotoxicité de la VAN et la GEN a trouvé une incidence plus élevée de l'IRA chez la population sous GEN avec 70% contre 58,3% et créatinine pendant le traitement plus élevée 22mg/l contre 19,7 mg/l, des essais cliniques randomisés ont rapporté que le risque de néphrotoxicité est accru avec la GEN que la VAN (4).

Lors de notre étude nous avons rencontré plusieurs contraintes significatives qui ont influencé le déroulement et les résultats de notre travail, comme :

- La taille de l'échantillon : l'une des principales limitations de notre étude a été la taille réduite de l'échantillon. Le nombre de patients inclus était insuffisant pour obtenir des résultats statistiquement robustes. Cette contrainte a limité la généralisation de nos conclusions et a réduit la puissance de l'étude pour détecter des différences significatives entre les groupes de traitement.
- Absence de données concernant le poids de la majorité des patients dans les dossiers médicaux, n'a pas permis d'inclure la variable « obésité » dans l'étude.
- En raison d'un manque de réactifs : le manque de réactifs nécessaires pour les tests de suivi a également entravé notre étude. Il n'a pas été possible de réaliser tous les dosages prévus et a affecté la continuité et la taille de notre échantillon.

- Il était difficile de déterminer si les prélèvements ont été effectués dans des conditions qui garantissent la qualité et la fiabilité des échantillons, de ce fait, plusieurs moments de prélèvement ont été ratés, il aurait donc fallu assister à chaque prélèvement, chose qui n'était pas évidente.
- Malheureusement, nos demandes émises pour des contrôles réguliers n'ont pas été respectées ou exécutées par les services. La majorité des demandes d'analyse reçues au laboratoire étaient après altération ou suspicion d'altération de la fonction rénale, ignorant ainsi l'objectif principal du STP, à savoir la prévention de l'IRA.

V-CONCLUSION :

L'utilisation des antibiotiques, la gentamicine et la vancomycine dans la pratique médicale quotidienne nécessite une vigilance particulière en raison de leur potentiel néphrotoxique. La prescription de ces médicaments doit s'appuyer sur une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque afin de maximiser les chances de guérison, de minimiser les atteintes rénales et de prévenir l'émergence de résistances bactériennes.

L'identification précoce des patients à haut risque de néphrotoxicité est essentielle pour prévenir ou minimiser le développement et la sévérité de cette complication. La créatininémie, bien qu'utilisée couramment pour évaluer la fonction rénale en pratique clinique, présente des limitations en tant que biomarqueur pour le diagnostic de l'IRA, son élévation est retardée par rapport à l'atteinte rénale ; ce qui peut retarder le diagnostic et donc la prise en charge. Il est possible que des concentrations résiduelles plus élevées soit un marqueur de la toxicité rénale plutôt qu'un facteur causal. En conséquence, notre étude et les revues de la littérature mettent en évidence l'intérêt de la surveillance thérapeutique très régulière et surtout précoce de ces deux antibiotiques comme outil plus efficace pour la prévention et la gestion précoce de la néphrotoxicité.

Une révision approfondie et une réévaluation des intervalles thérapeutiques pour la vancomycine en perfusion continue s'avèrent très souhaitable. Pour ce faire, une collaboration étroite entre cliniciens et toxicologues est essentielle. Cette collaboration permettrait d'optimiser les protocoles de traitement et de surveillance, en minimisant le risque de néphrotoxicité tout en garantissant l'efficacité thérapeutique.

REFERENCES

1. Lengani A, Kargougou D, Fogazzi GB, Laville M. L'insuffisance rénale aiguë au Burkina Faso. *Néphrologie Thérapeutique*. Févr 2010 ;6(1) :28-34.
2. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Rev Assoc Médica Bras*. 2020; 66(suppl 1): s8290.
3. Kwiatkowska E, Domański L, Dzieziejko V, Kajdy A, Stefańska K, Kwiatkowski S. The Mechanism of Drug Nephrotoxicity and the Methods for Preventing Kidney Damage. *Int J Mol Sci*. 6 juin 2021 ;22(11) :6109.
4. Morales-Alvarez MC. Nephrotoxicity of Antimicrobials and Antibiotics. *Adv Chronic Kidney Dis*. Janv 2020 ;27(1) :31-7.
5. Izzedine H, Launay-Vacher V. Antibiotiques et rein. *EMC - Traité Médecine AKOS*. Janv 2007;2(4) :1-5.
6. Brian J. Aminosides - Maladies infectieuses. Édition professionnelle du Manuel MSD. Mai 2022.
7. Sweileh WM. A prospective comparative study of gentamicin and amikacin induced nephrotoxicity in patients with normal baseline renal function. *Fundam Clin Pharmacol*. Août2009;23(4) :515-20.
8. Bonsergent M, Escaut L, Humbert C, Korb S, Furlan V, Barrail-Tran A. Étude rétrospective sur le bon usage des aminosides : focus sur les traitements prolongés et les patients insuffisants rénaux. *Médecine Mal Infect*. Juin2018. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.04.141>.
9. Belahreche K. Le suivi thérapeutique de la vancomycine en milieu hospitalier. *Sciences pharmaceutiques*.2014.hal-01770769.
10. Ghedira D, Bahri M, Hssairi A, Ayadi F, Kallel M. Évaluation des pratiques professionnelles du suivi thérapeutique pharmacologique de la vancomycine dans un centre hospitalier tunisien. *PharmHosp Clin*. Mars 2017 ;52(1) :71-82.
11. Spapen HD, Janssen Van Doorn K, Diltoer M, Verbrugge W, Jacobs R, Dobbeleir N, et al. Retrospective evaluation of possible renal toxicity associated with continuous infusion of vancomycin in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. déc 2011;1(2) :26.
12. Fauconneau B, Favrelière S, Pariat C, Génévrier A, Courtois P, Piriou A, et al. Nephrotoxicity of Gentamicin and Vancomycin Given Alone and in Combination as Determined by Enzymuria and Cortical Antibiotic Levels in Rats. *Ren Fail*. janv 1997;19(1):15-22.
13. Quiros Y, Vicente-Vicente L, Morales AI, Lopez-Novoa JM, Lopez-Hernandez FJ. An Integrative Overview on the Mechanisms Underlying the Renal Tubular Cytotoxicity of Gentamicin. *Toxicol Sci*. 1 févr 2011;119(2):245-56.
14. Filippone E, Kraft W, Farber J. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin Pharmacol Ther*. sept 2017;102(3):459-69.
15. Michael G. Rybak. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists 2020. DOI 10.1093/ajhp/zxaa036.
16. Joel Ladlor. Ahmed ben Abdelaziz. Comment calculer et interpréter la valeur de « p » dans une étude épidémiologique . Mar 2021. PMC8724695.
17. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective Evaluation of the Effect of an Aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob agents chemother*. 1999;43(7):1549-55.
18. Bertino JS, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and Significant Risk Factors for Aminoglycoside-Associated Nephrotoxicity in Patients Dosed by Using Individualized Pharmacokinetic Monitoring. *J Infect Dis*. 1 janv 1993;167(1):173-9.
19. Rybak MJ, Albrecht LM, Boikef SC, Chandrasekar PH. Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside. *J chimio- thérapie antimicrobienne* .1990;25(4):679-687

20. Cimino MA, Rotstein C, Slaughter RL, Emrich LJ. Relationship of Serum Antibiotic Concentrations to Nephrotoxicity in Cancer Patients Receiving Concurrent Aminoglycoside and Vancomycin Therapy. *Am J Med.* 1987;83.
21. Wong-Beringer A, Joo J, Tse E, Beringer P. Vancomycin-associated nephrotoxicity: a critical appraisal of risk with high-dose therapy. *Int J Antimicrob Agents.* Févr 2011;37(2):95-101.
22. Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, et al. Relationship between Vancomycin Trough Concentrations and Nephrotoxicity: a Prospective Multicenter Trial. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2011;55(12):5475-9.
23. Meaney CJ, Hynicka LM, Tsoukleris MG. Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Adult Medicine Patients: Incidence, Outcomes, and Risk Factors. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2014;34(7):653-61.
24. Horey A, Mergenhagen KA, Mattappallil A. The Relationship of Nephrotoxicity to Vancomycin Trough Serum Concentrations in a Veteran's Population: A Retrospective Analysis. *Ann Pharmacother.* nov 2012;46(11):1477-83.
25. Hall RG, Hazlewood KA, Brouse SD, Giuliano CA, Haase KK, Frei CR, et al. Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol.* déc 2013;14(1):12.
26. Contreiras C, Legal M, Lau TTY, Thalakada R, Shalansky S, Ensom MHH. Identification of Risk Factors for Nephrotoxicity in Patients Receiving Extended-Duration, High-Trough Vancomycin Therapy. *Can J Hosp Pharm.* 30 avr 2014 DOI:<https://doi.org/10.4212/cjhp.v67i2.1340>
27. Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther.* juin 2007;29(6):1107-15.
28. Rutter WC, Cox JN, Martin CA, Burgess DR, Burgess DS. Nephrotoxicity during Vancomycin Therapy in Combination with Piperacillin-Tazobactam or Cefepime. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2017;61(2): e02089-16.
29. Ingram PR, Lye DC, Tambyah PA, Goh WP, Tam VH, Fisher DA. Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in out patient parenteral antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 1 avr 2008;62(1):168-71.
30. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 1 janv 2009;66(1):82-98.
31. Pritchard L, Baker C, Leggett J, Sehdev P, Brown A, Bayley KB. Increasing Vancomycin Serum Trough Concentrations and Incidence of Nephrotoxicity. *Am J Med.* déc 2010;123(12):1143-9.
32. He N, Dong F, Liu W, Zhai S. A Systematic Review of Vancomycin Dosing in Patients with Hematologic Malignancies or Neutropenia. *Infect Drug Resist.* juin 2020;Volume 13:1807-21.
33. Fernández de Gatta MM, Fruns I, Hernández JM, Caballero D, San Miguel JF, Martínez Lanao J, Domínguez-Gil Hurlé A. Vancomycin pharmacokinetics and dosage 1993 Jul;12(7):51520.
34. Marquet P. (2004). Le suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris: Elsevier. P 34-37, 75-83.
35. DeRyke CA, Lodise TP Jr, Rybak MJ, McKinnon PS. Epidemiology, treatment, and outcomes of nosocomial bacteremic *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest.* 2005; 128:1414–1422
36. Boudia F, Mekaouche FZN, Fetati H, Memou A, Dali-ali A, Bouchiba N, et al. Hospital Use of Vancomycin and Dose Adjustment for Renal function. 2023;10(1).
37. Botros SR, Mohamed AF, Matouk AI, Khalifa MMA, Heeba GH. Gentamicin Nephrotoxicity: Mechanisms and Reno protective Strategies. avr 2022.
38. Zimmer-Rapuch S, Amet S, Janus N, Deray G, Launay-Vacher V. Néphrotoxicité des médicaments. *Rev Francoph Lab.* 2013. Doi: RFL-09-10-2013-43-455-1773-035X-101019-201209539.

39. Kumin GD. Clinical Nephrotoxicity of Tobramycin and Gentamicin. October 1980.17;244(16):1808-10.
40. Chinzowu T, Roy S, Nishtala PS. Risk of antimicrobial-associated organ injury among the older adults: a systematic review and meta-analysis. BMC Geriatr. déc 2021;21(1):617.
41. anne lord, catherine merand .la néphrotoxicité médicamenteuse comment limiter les dégâts ? Le médecin de Québec, volume37, numero 6, juin2002.
42. Gauzit R. Actualités en antibiothérapie Aminosides toujours et encore : bon usage et suivi thérapeutique. Réanimation. Janv 2011 ;20(S2) :290-8. DOI :10.1007/s13546-010-0106-1.
43. Raveh D. Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. QJM. 1 mai 2002;95(5):291-7. doi: 10.1093/qjmed/95.5.291
44. Eltahawy ATAE, Bahnassy AAE. Aminoglycoside Prescription, Therapeutic Monitoring and Nephrotoxicity at a University Hospital in Saudi Arabia. J Chemother. janv 1996;8(4):278-83. doi: 10.1179/joc.1996.8.4.278.
45. Rea R, Capitano B. Optimizing Use of Aminoglycosides in the Critically Ill. Semin Respir Crit Care Med. déc 2007;28(6):596-603. doi: 10.1055/s-2007-996406.
46. Paquette F, Bernier-Jean A, Brunette V, Ammann H, Lavergne V, Pichette V, et al. Acute Kidney Injury and Renal Recovery with the Use of Aminoglycosides: A Large Retrospective Study. Nephron. 2015;131(3):153-60.
47. Selby NM, Shaw S, Woodier N, Fluck RJ, Kolhe NV. Gentamicin-associated acute kidney injury. QJM. 1 déc 2009;102(12):873-80. doi: 10.1093/qjmed/hcp143.
48. Hassan Izzedine. drug nephrotoxicity .2017. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.06.006>.
49. Begg E, Barclay M, Duffull S. A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. Br J Clin Pharmacol. juin 1995;39(6):605-9.
50. Venisse N, Boulamery A. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides. Therapies. Janv 2011 ;66(1) :39-44. <https://doi.org/10.2515/therapie/2011001>.

Annexe I : Fiche de renseignement

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI- OUZOU

Laboratoire de Toxicologie

Fiche de renseignements pour le suivie thérapeutique des antibiotiques.

Gentamicine

vancomycine

amikacine

➤ **Identification du patient :**

Nom :	Prénom :
Date de naissance :	Sexe :M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> (grossesse en cours : oui <input type="checkbox"/> non) <input type="checkbox"/>
Poids :	Taille :
Hospitalisé depuis le : / /	Non hospitalisé : <input type="checkbox"/>
Pathologie associées :	Traitement associées :

➤ **Identification de l'établissement demandeur :**

Hôpital :	Service :
Médecin :	Spécialiste en :

➤ **Examen clinique et microbiologique :**

✓ Infection bactérienne documentée cliniquement :

.....
.....

✓ Infection bactérienne documenté microbiologiquement :

Agent pathogène :	Localisation :
Sensibilité à l'antibiotique :	CMI (mg /l) :

➤ **Examens biologiques :**

Bilan rénal :	Bilan hépatique :	Ionogramme :	FNS :
Urée :	ASAT :		HB :
Créa :	ALAT :		GR :
Cl rénale :	TG :		GB :
DFG :	ChT :		Neut :
Dialyse : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Bilirubine :		Lym:
Audiogramme :			

➤ **Antibiotique à doser :**

Voie d'administration :	<input type="checkbox"/> perfusion discontinue	<input type="checkbox"/> perfusion continue (seringue électrique)
Date de début de traitement :	Posologie :	
Date de changement de posologie :	Posologie :	
Date et heure de dernière injection :	Durée de traitement :	

➤ **Traitement associée aux antibiotiques :**

Médicament :	Posologie et voie d'administration :	Rythme d'administration :

➤ **Prélèvement :**

▪ Date de prélèvement : le / / Heure :

➤ **Réponse de l'infection au traitement :**

Réponse complète réponse partielle stable détérioration

➤ **Raison de la demande d'analyse :**

Suivi thérapeutique risque de toxicité manque d'efficacité Interaction médicamenteuse

➤ **Condition de prélèvementsanguin (important) :**

- **Contenant :** tube hépariné ou sec non hémolysé (5ml)
- **Date de prélèvement :** 48 heures après le début de traitement ou 48 heures après un changement de posologie
- **Heure de prélèvement :**
 - Pour une perfusion discontinue :
 - Cmin (taux résiduel) : juste avant la perfusion
 - Cmax (pic) : 30 min après la fin de la perfusion de la gentamicine (bras opposé à la perfusion)
 - Pour une perfusion continue (seringue électrique) : le prélèvement peut se faire à n'importe quel moment de la perfusion (*bras opposé à la perfusion*).
- **Délai entre prélèvement et arrivé du tube au laboratoire :**
 - <3h : la température de transport doit être <25c.
 - >3h : centrifuger et congeler le tube avant le transport.
- Centrifuger et séparer le plasma ou le sérum si le dosage doit être différé :
 - Conservation entre 2° et 8° si l'analyse est réalisée dans les 24 h
 - A -20° si le délai > 24h.

DATE : / /

Signature de médecin traitant

Annexe II :

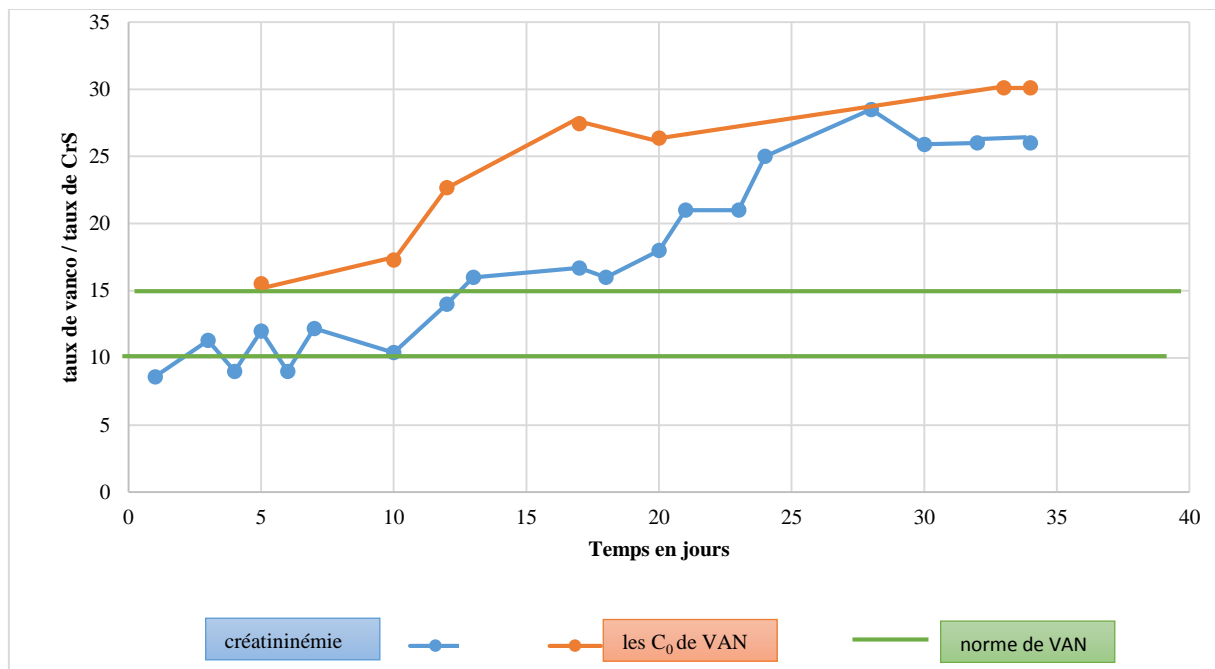


Figure 01 : *Variation de la créatinine sanguine et des concentrations résiduelles (C₀) de la vancomycine en fonction du temps chez un des patients traité par la vancomycine en perfusion discontinue.*

L'élévation de la créatinine sanguine est tardive par rapport à celle des C₀ de la vancomycine, d'où l'intérêt d'un suivi précoce et régulier des concentrations résiduelles de la vancomycine.

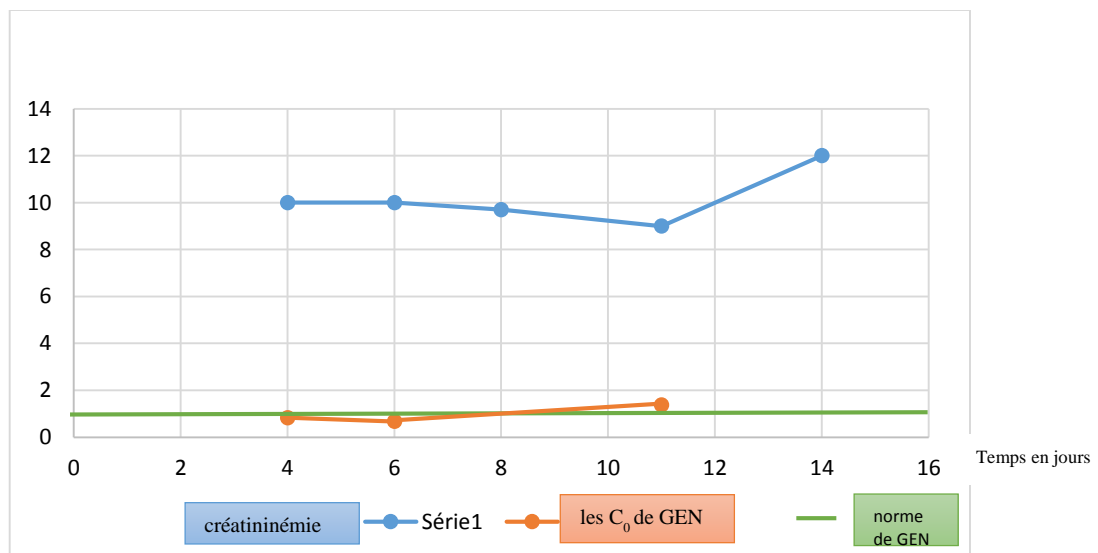


Figure 02 : *Variation de la créatinine sanguine et des C₀ de la GEN en fonction du temps chez un patient traité par la GEN.*

L'élévation de la créatinine sanguine est tardive par rapport à celle des C₀ de GEN

Annexe 3 : tableau récapitulative

Patient	sexe	âge	indication	Site infection	Germe	Autre pathologie
(1)	M	36	Endocardite infectieuse	Prothèse mitral	indéterminé	Aucune
(2)	F	80	Endocardite infectieuse	Dispositif électrique intracardiaque	Enterobacter cloacae	HTA
(3)	M	75	Endocardite infectieuse	pacemaker	Staphylocoque à coagulase négative	HTA-diabète -ATCD Cardiovasculaire
(4)	F	54	Infection de gorge	Gorge (pus)	Pseudomonas aeruginosa	Leucémie aigüe myéloïde
(5)	F	67	Endocardite infectieuse	Valve native	Enterococcus sp	Asthme
(6)	F	58	Sepsis	Cathéter	Staphylocoque à coagulase négative	HTA -hypothyroïdie Encéphalite herpétique
(7)	F	25	Sepsis	Indéterminé	Indéterminé	Leucémie aigue lymphoïde
(8)	F	21	surinfection nasal	Indéterminé	Indéterminé	Lymphome non hodgkinien
(9)	H	50	Sepsis	Indéterminé (hémoculture+)	Staphylocoque aureus	Leucémie aigue myéloïde
(10)	H	38	Endocardite infectieuse	pacemaker	Indéterminé	Aucune
(11)	H	67	Endocardite infectieuse	diapositive électrique intracardiaque	Staphylocoque aureus	Diabète -HTA
(12)	H	42	Infection sur cathéter	Cathéter (pus)	Acinetobacter baumannii Klebsiella sp	Diabète - toxicomanie méningo-encéphalite
(13)	F	51	Sepsis	Indéterminé (hémoculture+)	Staphylocoque à coagulas négative staphocoque aureus	Anémie –SAPL
(14)	F	53	endocardite infectieuse	valve aortique native	Klebsiella sp	HTA -anémie - hypercholestérolémie
(15)	M	75	Méningite encéphalite	Indéterminé (hémoculture+)	streptococcus pneumonie	HTA - diabète - cardiopathie
(16)	F	70	endocardite infectieuse	Pacemaker	Klebsiella sp	HTA -Diabète -anémie IRC
(17)	F	40	Sepsis	Indéterminé	Indéterminé	Leucémie
(18)	F	80	endocardite	Pacemaker	Entérobacter sp	HTA

patient	antibiotique	voie d'administration	posologie	durée	Traitements associés
1	GEN VAN	Iv discontinue	180mg/j 2100mg/j→1500mg/j→500mg/j	15j 39j	Furosémide
2	GEN	Iv discontinue	160mg/J→180mg/j →210mg/j	15j	Ramipril (IRC)
3	GEN	Iv discontinue	160mg/l →210mg/l	15j	Condésertan (ARA II)
4	VAN	Iv discontinue	500mg/6h	15j	Aucun
5	GEN	Iv discontinue	210mg/j→180mg/j	13j	Furosémide
6	VAN	Iv continue	4500mg/j→2000mg/j → 500 mg/j	12j	Vasopresseurs
7	VAN	Iv discontinue	500mg/6h	9j	Aucun
8	VAN	Iv discontinue	500mg/6h	12j	Aucun
9	VAN	IV discontinue	500mg/6h	20j	Aucun
10	GEN VAN	Iv discontinue	200mg/24h 1000mg/12h	15j	Aucun
11	GEN VAN	Iv discontinue	- 200mg/j→240mg/j -1000mg /12h 800mg/12h →600mg/12h	15j	Aucun
12	VAN	IV continue	4500mg/j →	15j	Aucun
13	VAN	IV discontinue	500mg/6h	6j	Amikacine
14	GEN	IV discontinue	210mg /ml	15j	Indapamide
15	GEN	Iv discontinue	160mg/24h	5j	Vancomycine
16	GEN VAN	Iv discontinue	160mg/j 1g/12h→750mg/12h	8j 7j	Aprovasc(irbesartan/amlodipine) Furosemide
17	VAN	Iv discontinue	500mg/j	11j	Aucun
18	GEN	IV discontinu	160mg/24h 180mg/24h 240mg/24	15J	Aucun

