



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



UNIVERSITE SALAH BOUBNIDER CONSTANTINE3
FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

THEME:

La stratégie thérapeutique d'utilisation des antibiotiques.

Sous la direction de:

Présenté par :

Dr. BOUAOUA. F/Z

BOUDERBALA SARRA

Maitre assistante en Pharmacologie.

BOUSSALEM NIHED

SOUKKOU ABIR

Devant les Jury:

Dr. BERERHI. Z

**Maitre assistante en Pharmacologie.
Président de jury.**

Dr. BENHAMMOUDA. I

**Maitre assistante en Pharmacie Galénique.
Examinatrice.**

Soutenu le: Octobre 2021

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS.....	i
DEDICACES.....	ii
LISTE DES ABREVIATIONS	5
LISTE DES TABLEAUX.....	8
LISTE DES FIGURES	9
INTRODUCTION.....	2
PARTIE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR LES ANTIBIOTIQUES	3
1. Historique	3
2. Définition	3
3. Classification	3
3.1 Selon l'origine	4
3.2 Selon la structure chimique	4
3.3 Selon les paramètres pharmacodynamiques	4
3.3.1 Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides	4
3.3.2 Les antibiotiques temps dépendants et les antibiotiques concentrations	6
Dépendantes	6
3.3.3 L'effet post antibiotique	7
3.4 Selon leur spectre d'action	8
3.5 Selon leur Mécanisme d'action	8
3.5.1 Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne	9
3.5.2 Les antibiotiques agissant sur la membrane cytoplasmique	10
3.5.3 Les antibiotiques actifs sur la synthèse protéique	10

3.5.4	Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et leurs précurseurs :.....	11
3.5.4.1	Inhibiteurs de la réplication	11
3.5.4.2	Inhibiteurs de la transcription	12
3.5.5	Antibiotiques inhibiteurs des voies métaboliques	12
3.5.6	Antibiotiques anti-anaérobies	12
4.	Modalités d'administration.	12
4.1	Voies d'administration	12
5.	Durée de traitement	13
CHAPITRE II : PHARMACOLOGIE DES ANTIBIOTIQUES		14
1.	Les bêta-lactamines	14
1.1	Structure chimique	14
1.2	Classification	14
1.3	Pharmacocinétique	15
1.3.1	Pharmacocinétique des pénicillines	15
1.3.2	Pharmacocinétique des céphalosporines	16
1.4	Les indications	16
1.4.1	Les indications des pénicillines	16
1.4.2	Les indications des céphalosporines	16
1.5	Les effets secondaires	17
1.5.1	Les effets secondaires des pénicillines	17
1.5.2	Les effets secondaires des céphalosporines	17
1.6	Les contre-indications	17
1.6.1	Les contre-indications des pénicillines	17
1.6.2	Les contre-indications des céphalosporines	17
2.	Les macrolides	17
2.1	Spectre d'activité.....	17
2.2	Pharmacocinétique	18
2.3	Indications.....	18
2.4	.Effets secondaires	18
2.5	Contre-indication	19

3.	Les tétracyclines	19
3.1	Spectre d'activité.....	19
3.2	Pharmacocinétique	19
3.3	Contre-indication	19
3.4	Effets secondaires	19
4.	Les quinolones	19
4.1	Indications	20
4.2	Contre-indications	20
4.3	Effets secondaires	20
5.	Aminosides	20
5.1	Généralité	20
5.1.1	Structure chimique et classification	20
5.1.2	Propriétés physico-chimiques	21
5.2	Mécanisme d'action	21
5.3	Spectre d'activité.....	21
5.4	Modalités d'administration et posologie	22
5.4.1	Modalités d'administration	22
5.5	Posologies	22
5.6	Durée de traitement	23
5.7	Pharmacocinétique	24
5.8	Indications	24
5.9	Contre-indication	25
5.10	Effets secondaires.....	25
5.11	Facteurs de risque	26
5.12	Interactions médicamenteuses	26
1.	Généralités	27
1.1	Structure chimique	27
1.2	Propriétés physico-chimiques	27
2.	PHARMACOCINETIQUE	27

Pharmacologie de l'amikacine	27
3. Pharmacodynamique	28
3.1 Cible et mécanisme d'action.....	28
3.2 Spectre d'activité	29
3.3 Mécanisme de résistance	29
4. Indication et posologie	30
5. Contre-indications	32
6. Effets indésirables et précautions particulières	32
6.1 Effets indésirables	32
6.2 Précautions	33
7. Interactions médicamenteuses	33
7.1 Avec les bêta-lactames	33
7.2 Autres substances neurotoxiques, ototoxiques ou néphrotoxiques	33
7.3 Amikacine/myorelaxants et autres substances ayant un effet neuromusculaire	34
7.4 Indométacine	34
7.5 Bisphosphonates	34
8. Grossesse et allaitement	34

CHAPITRE III : LA STRATHÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'UTILISATION DES ANTIBIOTIQUES..... 36

1. Généralités	36
1.1 Définition	36
1.2 Critères de choix	36
1.2.1 Critères bactériologiques	36
1.2.1.1 Détermination de la bactérie en cause	36
1.2.1.2 Détermination de la sensibilité	37
1.2.1.3 Détermination de la résistance	37
1.2.2 Critères pharmacologiques et stratégiques du choix d'un antibiotique	37

1.2.2.1	Disponibilité	37
1.2.2.2	Spectre d'activité	37
1.2.2.3	Critères pharmacocinétiques	37
1.2.2.4	L'impact écologique	38
1.2.2.5	Coût	38
1.2.3	Critères physiopathologiques	38
1.3	Choix d'une monothérapie ou association	39
1.4	Types d'antibiothérapie	39
1.4.1	Antibiothérapie probabiliste	39
1.4.2	Antibiothérapie documentée	40
1.4.3	Antibiothérapie prophylactique	40
1.5	Le préalable à toute antibiothérapie	40
1.5.1	Savoir s'il s'agit d'une colonisation ou d'une infection	40
1.5.2	Le prélèvement à visée bactériologique	41
1.6	Évaluation du traitement antibiotique	42
1.7	Tests de sensibilité utiles au traitement antibiotique.....	42
1.8	La pharmacocinétique de population des antibiotiques	43
1.8.1	Notions générales	43
1.8.2	Étapes d'une étude pharmacocinétique	43
1.8.3	Applications de la pharmacocinétique de population	44
1.9	Le suivi thérapeutique pharmacologique des antibiotiques	44
1.9.1	Définition	44
1.9.2	Objectifs : L'objectif du STP est de	44
1.9.3	Intérêt	45
1.9.4	Médicaments concernés par le STP	45
1.9.5	Les antibiotiques faisant l'objet d'un suivi thérapeutique	46
1.9.6	Paramètres pharmacologiques importants en antibiothérapie	47
1.9.7	Paramètres pharmacodynamiques importants en antibiothérapie	49
1.9.8	Corrélation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avec les résultats bactério-cliniques de l'antibiothérapie	50
2.	La stratégie thérapeutique dans certaines infections	51
2.1	Pneumonies nosocomiales	52
2.1.1	Définition	52
2.1.2	Stratégie thérapeutique	52
2.2	Les infections urinaires	53
2.2.1	Définition	53

2.2.2	Stratégie thérapeutique	53
3.	Utilisation des aminosides en clinique	54
4.	Utilisation de l'amikacine en clinique	56
5.	La pharmacocinétique de population de l'amikacine	60
6.	Le suivi thérapeutique pharmacologique de l'amikacine	60
6.1	Justification de suivi thérapeutique pharmacologique de l'amikacine	60
7.	Dosage sanguin et analyse bactériologique	61
7.1	Techniques de dosage sanguin des antibiotiques	61
7.1.1	Dosages microbiologiques	61
7.1.2	Dosages chromatographiques	61
7.1.3	Dosages immunologiques	62
7.1.3.1	Avantage	63
7.1.3.2	Inconvénients	63
CHAPITRE IV : DES ETUDES FAITES SUR L'UTILISATION CLINIQUE DE L'AMIKACINE.		64
1.	Étude 01 : Évaluation des facteurs de risque de sous dosage en amikacine en réanimation...	64
2.	Étude 02 : Posologies et formules d'adaptation pour l'obèse en sepsis sévère ou choc septique traité par l'amikacine	66
3.	Étude 03 : Évaluation de l'utilisation des aminosides et de leur monitoring dans un service de réanimation	68
4.	ETUDE 04 : Évaluation des recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament concernant les posologies maximales des aminosides en réanimation	70

PARTIE II : PARTIE PRATIQUE

1.	Objectif.....	73
2.	type de l'étude.....	73
3.	Comparaison des quatre études en chapitre VII	73
4.	Discussion.....	76
5.	Conclusion	78
	BIBLIOGRQPHIE.....	79

Résumé.

Résumé:

Afin d'optimiser le traitement des infections, la stratégie thérapeutique d'usage des antibiotiques doit être à la fois efficace et non toxique.

Notre travail a ciblé un aminoglycoside qui est l'amikacine, un antibiotique à usage hospitalier néphro et oto toxique avec un index thérapeutique faible.

L'étude rétrospective qu'on a fait sur la comparaison des quatre études faites au niveau des services d'anesthésie réanimation de certains hôpitaux de France qu'il existe une inadéquation par rapport aux recommandations actuelles, spécialement concernant les doses administrées, rendant nécessaire la mise en place d'une méthode d'adaptation du délai entre les injections et la dose injectée.

Le suivi thérapeutique pharmacologique des concentrations plasmatiques de l'amikacine est indispensable pour l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et une adaptation posologique mais il faut aussi inclure d'autres paramètres pour aboutir à une efficacité meilleure en utilisant d'autres méthodes d'évaluation comme la pharmacocinétique de population.

Les mots clés : la stratégie thérapeutique, l'amikacine, suivi thérapeutique, réanimation, efficacité.

Abstract:

In order to optimize the treatment of infections, the therapeutic strategy of using antibiotics must be both effective and non-toxic.

Our work has targeted an aminoglycoside which is amikacin, a nephro and oto toxic hospital antibiotic with a low therapeutic index.

The retrospective study that was carried out on the comparison of the four studies carried out at the level of the anesthesia and resuscitation departments of certain hospitals in France that there is an inadequacy with respect to the current recommendations, especially concerning the doses administered, making it necessary to implementation of a method for adapting the time between injections and the injected dose.

Therapeutic pharmacological monitoring of plasma concentrations of amikacin is essential for the evaluation of therapeutic efficacy and dose adjustment, but other parameters must also be included to achieve better efficacy using other assessment methods. such as population pharmacokinetics, resuscitation,

The key words: therapeutic strategy, amikacin, therapeutic monitoring, efficacy.

الملخص:

من أجل تحسين علاج العدوى ، يجب أن تكون الاستراتيجية العلاجية لاستخدام المضادات الحيوية فعالة وغير سامة. استهدف عملنا دراسة أحد الأمينوغليكوزيدات و المتمثل في الأميكاسين ، وهو مضاد حيوي ذو سمية تصيب الكلى و الأذن، يستعمل في المستشفى مع مؤشر علاجي منخفض.

أظهرت الدراسة الرجعية التي تضمنت مقارنة أربع دراسات أجريت على مستوى أقسام التخدير والإنعاش في مستشفيات فرنسية أن هناك قصورًا فيما يتعلق بالتوصيات الحالية، خاصة فيما يتعلق بالجرعات المعطاة، و بالتالي فإن استلزام وجود طريقة لتكييف الوقت بين الحقن والجرعة المحقونة أصبح ضروريا .

يعد الرصد الدوائي العلاجي لتركيزات الأميكاسين في البلازما أمرًا ضروريًا لتقييم الفعالية العلاجية وتعديل الجرعة، ولكن يجب أيضًا تضمين مؤشرات أخرى لتحقيق فعالية أفضل باستخدام طرق تقييم الأخرى؛ مثل الحرائك الدوائية للسكان.

الكلمات المفتاحية: الإستراتيجية العلاجية، الأميكاسين، المراقبة العلاجية، الإنعاش، الفعالية.