

République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université de Constantine 3 SALAH BOUBNIDER

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE

Thème de mémoire :

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DE L'AMIKACINE

Présenté et soutenu publiquement le 04 Juillet 2024

Réalisé et présenté par

ATHMANI Rayane
BELMANA Fatima Zohra
LALLALI Amina
MEGHLAOUI Asma

Encadré par

Dr BOUAOUA F.Z. MAHU en
pharmacologie

Membres du jury

Pr LEZZAR Abdesselam
Pr LAMARA Malika
Pr CHAARAOUI Khalida

Professeur en Microbiologie
MCA en anesthésie Réanimation
MCA en infectiologie

Président

Examinatrice
Examinatrice

Année universitaire : 2023/2024

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	ii
DEDICACE	v
LISTE DES FIGURES	vii
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES ABREVIATIONS	x
PARTIE THEORIQUE	1
Introduction	2
CHAPITRE I : LES INFECTIONS NOSOCOMIALES	4
I.1 Définition	5
I.1.1 Les infections associées aux soins (IAS).....	5
I.1.2 Les infections nosocomiales	5
I.2 Les germes responsables des IAS	6
I.3 Les principaux types d'infections nosocomiales.....	6
I.3.1 Les infections urinaires	6
I.3.2 Pneumonies nosocomiales	7
I.3.3 Les infections du site opératoire	7
I.3.4 Infections liées au cathéter.....	8
I.3.5 Autres infections nosocomiales	9
I.4 Epidémiologie des infections nosocomiales	9
I.4.1 Statistiques épidémiologiques des infections nosocomiales dans le monde	9
I.5 Importance des aminosides pour le traitement de ces infections	11
CHAPITRE II : PHARMACOLOGIE DES AMINOSIDES : CAS DE	
L'AMIKACINE	12
I. Pharmacologie des aminosides	13
I.1 Propriétés des aminosides	13
II. Pharmacologie de l'amikacine	15
II.1 Structure chimique	15
II.2 Propriétés physico-chimiques	15
II.3 Paramètres Pharmacodynamiques de l'amikacine	16
II.3.1 Indication des aminosides	16

II.3.2	Contre indication.....	16
II.3.3	Effets indésirables.....	16
II.3.4	Interactions médicamenteuses	17
III.	Paramètres Pharmacocinétiques de l'amikacine	19
III.1	La pharmacocinétique de l'Amikacine	19
III.1.1	Absorption	19
III.1.2	Distribution	19
III.1.3	Métabolisme.....	20
III.1.4	Élimination.....	20
III.2	Voie d'administration et posologie	21
III.2.1	Voie d'administration	21
III.2.2	Posologie.....	22
III.2.3	Dosages plasmatiques	28
III.3	Variabilité pharmacocinétique	29
III.3.1	Origine physiologique.....	29
III.3.2	Origine physiopathologique.....	30
III.3.3	Origine médicamenteuse.....	33
III.3.4	Origine expérimentale.....	33
	CHAPITRE III : SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DE	
	L'AMIKACINE	34
I.	Définition	35
II.	Objectifs et intérêts du suivi thérapeutique et Pharmacologique	35
III.	Les paramètres pharmacocinétiques concernées par le STP.....	37
III.1	Biodisponibilité.....	37
III.2	Le volume de distribution (Vd).....	37
III.3	la clairance plasmatique	38
III.4	L'aire sous la courbe ASC ou AUC « Area Under Curve »	39
III.5	Concentration maximale	39
III.6	Concentration résiduelle.....	39
III.7	Concentration sérique a l'équilibre	39
III.8	Tmax.....	40
IV.	Paramètres pharmacodynamiques.....	40
IV.1	La CMI (Concentration Minimale Inhibitrice de la croissance bactérienne)....	40
V.	La relation PK/PD	40

VI.	Justification du suivi.....	42
VII.	Suivi thérapeutique et pharmacologique de l'amikacine.....	42
CHAPITRE IV : ETUDES FAITES SUR LE STP DE L'AMIKACINE		46
I.	Études faites sur le suivi thérapeutique pharmacologique d'amikacine.....	47
I.1	Étude prospective de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de l'amikacine en unité de soins intensifs	47
I.1.1	Objectif	47
I.1.2	Matériels et méthodes	47
I.1.3	Résultats.....	47
I.1.4	Discussion.....	48
I.1.5	Conclusion	48
I.2	Pharmacocinétique de l'amikacine chez les patients âgés atteints d'infections graves 49	
I.2.1	Objectif	49
I.2.2	Matériels et méthodes	49
I.2.3	Résultats.....	49
I.2.4	Discussion.....	50
I.2.5	Conclusion	51
I.3	Monitoring des taux d'amikacine chez les patients oncologiques neutropéniques 51	
I.3.1	Objectif	51
I.3.2	Matériels et méthodes	51
I.3.3	Résultats.....	52
I.3.4	Discussion.....	52
I.3.5	Conclusion	53
I.4	Posologies et formules d'adaptation pour l'obèse en sepsis sévère ou choc septique traité par l'amikacine	53
I.4.1	Objectif	53
I.4.2	Matériels et méthodes	53
I.4.3	Résultats.....	53
I.4.4	Discussion.....	54
I.4.5	Conclusion	54
CHAPITRE V : NOUVELES METHODES DE STP		55
I.	Nouvelles méthodes de suivi thérapeutique pharmacologique.....	56
I.1	Application des biocapteurs au suivi thérapeutique pharmacologique (STP)...	56

I.1.1	Vue d'ensemble du fonctionnement d'un biocapteur	56
I.1.2	Élément de bioréconnaissance	57
I.1.3	Principes de fonctionnement des biocapteurs	57
I.1.4	Types de biocapteurs	57
I.1.5	Applications cliniques des biocapteurs	58
I.1.6	Défis et perspectives	58
I.1.7	Avantages des biocapteurs pour le suivi d'amikacine.....	58
I.2	Suivi thérapeutique pharmacologique d'amikacine dans la salive.....	58
I.2.1	Étude de faisabilité.....	58
I.2.2	Collecte d'échantillons de salive	59
I.2.3	Analyse bioanalytique.....	59
I.2.4	Modélisation pharmacocinétique de population	59
I.2.5	Avantages.....	60
I.3	Suivi thérapeutique pharmacologique d'amikacine par l'utilisation de monolix	61
I.3.1	Définition	61
I.3.2	Applications interconnectées et aperçu du tutoriel	61
I.3.3	Fonctionnalités de Monolix pour la modélisation NLME	61
I.3.4	Modélisation pharmacocinétique de la population et simulation de Monte Carlo	62
	PARTIE PRATIQUE	63
	I. Suivi thérapeutique	64
I.1	Objectifs	64
I.1.1	Objectif principal	64
I.1.2	Objectifs secondaires	64
I.2	Matériels et Méthode du suivi thérapeutique pharmacologique	64
I.2.1	Type de l'étude	64
I.2.2	Période d'étude	64
I.2.3	Lieu de l'étude	64
I.2.4	Population de l'étude	64
I.2.5	Recueils des données sur les patients	65
I.2.6	Appareils	66
I.2.7	Matériels et réactifs utilisés	66
I.2.7.1	Méthode de dosage	67

I.3	Résultats	76
I.3.1	Caractéristiques générales de la population.....	76
I.3.1.1.3	Répartition des patients selon le poids.....	77
I.3.2	Résultats du dosage de l'amikacine	85
I.3.3	Étude statistique des résultats	86
I.4	Discussion	101
I.4.1	Description des caractéristiques générales de la population d'étude	101
I.4.2	Données bactériologiques des patients sous amikacine.....	103
I.4.3	Données biologiques des patients sous amikacine	103
I.4.4	Les données sur l'antibiothérapie par l'amikacine	104
I.4.5	Le suivi thérapeutique pharmacologique de l'amikacine.....	104
I.4.6	Études de corrélations	105
I.4.7	Les limites de notre étude	107
II.	Enquête sur le suivi thérapeutique pharmacologique de l'amikacine	108
II.1	Objectif.....	108
II.2	Matériels et méthodes de l'enquête.....	108
II.2.1	Matériels	108
II.2.2	Saisie et analyse des données.....	109
II.2.3	Méthodes.....	109
II.3	Résultats	110
II.3.1	Profil des répondants	110
II.3.2	Informations sur la pathologie	113
II.3.3	Informations sur l'amikacine	116
II.3.4	Suivi thérapeutique	121
II.3.5	Effets secondaires et résistance.....	129
II.4	Discussion	132
II.4.1	Informations sur la pathologie	132
II.4.2	Informations sur l'Amikacine.....	133
II.4.3	Le suivi thérapeutique.....	134

Conclusion	138
Références bibliographiques	141
ANNEXES	147
Résumé	155

Abstract

Therapeutic pharmacological monitoring has become an indispensable element in the prescription and monitoring of certain drugs such as aminoglycosides, including amikacin, characterized by concentration-dependent activity and a narrow therapeutic index. The STP of amikacin has become a necessity for its dosage adjustment, due to the high inter-individual variability.

The aim of our study is to demonstrate the value of pharmacological therapeutic monitoring of amikacin in the proper conduct of treatment.

Our work is divided into two parts: the first is a cross-sectional descriptive study of ten patients treated with amikacin in various medical departments at Constantine University Hospital, and the second is an observational cross-sectional descriptive study of pharmacological therapeutic monitoring of amikacin by hospital practitioners.

We found that the results obtained varied from one patient to another, and depended on certain parameters such as creatinine, clearance, weight, age and sex, making it necessary to individualize the dose. According to our results, there is in fact widespread recognition of the importance of therapeutic pharmacological follow-up (STP) of amikacin. Indeed, 51% of responders consider PTS essential, while 23% recommend it.

Key words : aminoglycosides, amikacin

ملخص:

متابعة العلاج الدوائي أصبح أمرًا لا غنى عنه الذي يصاحب وصف ومراقبة بعض الأدوية مثل الأمينوغليكوزيدات، ومنها الأميكاسين، والذي يتميز بنشاط يعتمد على التركيز ومؤشر علاجي ضيق. أصبحت متابعة العلاج الدوائي للأميكاسين ضرورية لضبط الجرعة نتيجة للتباين الكبير بين الأفراد

هدف دراستنا هو إظهار أهمية متابعة العلاج الدوائي للأميكاسين في إدارة العلاج الفعال. يتكون عملنا من جزأين: الأول دراسة عرضية وصفية، تمت على عشرة مرضى بالمستشفى في مختلف الخدمات الطبية بمستشفى الجامعي بقسنطينة، تم علاجهم بالأميكاسين. والثاني يعد دراسة مراقبة وصفية عرضية حول المتابعة العلاجية للأميكاسين بين أطباء المستشفيات

لوحظ أن النتائج المتحصل عليها تختلف من مريض إلى آخر، وتعتمد على بعض المعايير مثل مستوى الكرياتينين، الوزن، العمر، والجنس، مما يستدعي تخصيص الجرعة لكل حالة فردية. ووفقًا لنتائجنا، نجد تقديرًا واسعًا لأهمية متابعة العلاج الدوائي للأميكاسين، حيث يعتبر 51% من الردود أن المتابعة العلاجية ضرورية، بينما يوصي 23% بها

يجب مراعاة هذه المعايير لضمان الفعالية وتقليل مخاطر السمية، ومن هنا يكمن أهمية متابعة العلاج الدوائي

الكلمات المفتاحية: أمينوغليكوزيدات، أميكاسين، متابعة علاجية دوائية

Résumé

Le suivi thérapeutique pharmacologique est devenu un élément indispensable qui accompagne la prescription et la surveillance de certains médicaments comme les aminosides, parmi ces derniers l'amikacine, caractérisé par une activité concentration dépendante et un index thérapeutique étroit. Le STP de l'amikacine est devenu une nécessité pour l'adaptation posologique de ce dernier, due à la grande variabilité interindividuelle.

L'objectif de notre étude est de démontrer l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique de l'amikacine dans la bonne conduite du traitement.

Notre travail se divise en deux parties la première une étude transversale à visée descriptive, qui a été réalisée auprès de dix patients hospitalisés dans différents services médicaux du CHU de Constantine et traités par l'amikacine et la deuxième s'agit d'une étude observationnelle descriptive transversale sur le suivi thérapeutique pharmacologique d'amikacine auprès des praticiens hospitaliers.

Nous avons constaté que les résultats obtenus varient d'un patient à un autre, et dépendent de certains paramètres, tels que : la créatinine, la clairance, le poids, l'âge, et le sexe, ce qui impose une individualisation de la dose. Selon nos résultats, on constate en fait une large reconnaissance de l'importance du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de l'amikacine. En effet, 51% des répondants considèrent le STP comme indispensable, tandis que 23% le recommandent.

Ces paramètres doivent être pris en considération pour garantir l'efficacité et diminuer les risques de toxicité, d'où l'intérêt du suivi thérapeutique.

Mots clés : aminosides, amikacine , suivi therapeutique pharmacologique.