

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 :

# Adaptation posologique de l'amikacine par approche de population

**Réalisé par :**

- ✦ NEMMOUNE Malak
- ✦ REGHIOUA Soulef
- ✦ MERZOUG Chiraz
- ✦ MERRAD Khaoula

**Encadré par :**

Dr. BOUAOUA F. Zohra  
Maitre assistante en  
pharmacologie

**Membres du jury :**

**Présidente :** Pr. LAMARA Malika

Maitre de conférence A en Anesthésie et réanimation

**Examinatrice :** Dr. CHELIGHEM Zeyneb

Assistante en toxicologie

Année universitaire : 2023/2024

## TABLE DE MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	XIII
LISTE DES TABLEAUX.....	XV
LISTE DES ABREVIATIONS.....	XVI
INTRODUCTION.....	3
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I : Les infections nosocomiales.....	6
1. Généralités sur les infections.....	6
2. Les infections nosocomiales.....	6
2.1. Définition.....	6
2.2. Localisation.....	6
2.2.1. Infections urinaires nosocomiales.....	7
2.2.2. Pneumopathies nosocomiales.....	7
2.2.3. Infections du site opératoire.....	7
2.2.4. Bactériémies nosocomiales.....	8
2.2.5. Infections liées aux cathéters ILC.....	8
2.3. Prévalence.....	8
2.4. Transmission.....	9
2.4.1. Origine.....	9
2.4.2. Prévention.....	9
2.5. Facteurs de risque.....	10
2.6. Les germes incriminés.....	10
2.7. Traitement des infections nosocomiales.....	11
3. Problématique de la résistance bactérienne.....	11
3.1. Définition.....	11
3.2. Facteurs contribuant à la résistance.....	12
3.3. Conséquences.....	13
CHAPITRE II : Les aminosides.....	15
1. Généralités sur les aminosides.....	15
1.1. Définition.....	15
1.2. Mécanisme d'action et spectre antibactérien.....	15
1.2.1. Mécanisme d'action.....	15
1.2.2. Spectre antibactérien.....	16
2. Cas d'étude : amikacine.....	17
2.1. Généralités.....	17
2.1.1. Origine et structure chimique.....	17
2.1.2. Propriétés physicochimiques.....	17
2.1.3. Relation structure activité.....	18
2.2. Pharmacocinétique.....	18
2.3. Facteurs de variabilité pharmacocinétique.....	19

2.4. Pharmacodynamie .....	20
2.5. Administration .....	21
2.6. Schéma posologique et durée de traitement .....	22
2.7. Indication .....	26
2.8. Contre-indication .....	27
2.9. Effets indésirables .....	27
CHAPITRE III : Adaptation posologique .....	30
1. Généralités .....	30
1.1. Définition .....	30
1.2. Naissance de l'adaptation posologique .....	30
1.3. Intérêt de l'adaptation posologique .....	31
1.3.1. Intérêt clinique .....	31
1.3.2. Intérêt économique .....	31
1.3.3. Autres .....	31
1.4. Limites de l'adaptation posologique .....	32
2. Adaptation posologique et insuffisance rénale .....	32
2.1. Généralités sur l'insuffisance rénale .....	32
2.2. Formules d'estimation de la fonction rénale .....	33
2.3. Adaptation posologique des aminosides lors d'une insuffisance rénale .....	35
3. Autres situations nécessitant l'adaptation posologique des aminosides .....	36
3.1. Epuration extra rénale EER .....	36
3.2. Utilisation des aminosides chez les patients obèses .....	36
3.3. Grossesse et allaitement .....	37
3.4. Patients des services de réanimation .....	37
3.5. Les brûlés .....	38
CHAPITRE IV : approche de population en pharmacométrie .....	41
1. La pharmacocinétique .....	42
2. La pharmacodynamie .....	44
3. Analyse des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques .....	44
3.1. Analyse non compartimentale .....	44
3.2. Analyse compartimentale .....	45
3.3. Approche de population .....	46
3.3.1. Modèle non linéaire à effet mixte .....	49
3.3.2. Les trois niveaux du modèle de population .....	52
3.3.2.1. Modèle de structure .....	52
3.3.2.2. Modèle statistique .....	53
3.3.2.3. Modèle avec covariables .....	53
3.4. Adaptation bayésienne .....	54
3.4.1. Principe .....	54
3.4.2. Méthodes paramétriques .....	56
3.4.2.1. Approche naïve des données regroupées [naïve pooled data approach] .....	56
3.4.2.2. Les méthodes d'estimation par 2 étapes .....	57
3.4.2.3. Les méthodes d'estimation par une seule étape .....	57

3.4.3. Les méthodes non paramétriques...	58
--	----

## CHAPITRE V : pharmacocinétique de population et adaptation des schémas posologiques..60

1. Simulation...	61
2. Adaptation populationnelle .....	61
3. Adaptation individuelle par estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques des patients .....	63

### PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs.....	66
1. Objectif principale.....	66
2. Objectif secondaire.....	66
II. Matériels et Méthodes.....	66
1. Type d'étude.....	66
2. Période d'étude.....	66
3. Lieu d'étude.....	66
4. Population d'étude.....	67
4.1. Patients.....	67
4.2. Critères d'inclusion.....	67
4.3. Critères de non inclusion.....	67
4.4. Critères d'exclusion.....	67
5. Recueil de données.....	67
6. Considérations éthiques.....	68
7. Appareils.....	69
8. Réactifs.....	69
9. Consommables.....	69
10. Dosage.....	70
10.1. Principe de la technique de dosage.....	70
10.2. Phase pré analytique.....	72
10.2.1. Modalités de collecte et préparation de l'échantillon.....	72
10.2.2. Acheminement et conservation des prélèvements.....	73
10.3. Phase analytique.....	74
10.3.1. Procédure technique de dosage.....	74
10.3.2. Calibration, validation et contrôle qualité.....	76
10.3.3. Dosage de l'amikacine.....	76
11. Analyse statistique des données.....	79
12. Analyse pharmacocinétique des données.....	79
III. Résultats.....	81
1. Caractéristiques générales de la population.....	81
1.1. Caractéristiques anthropométriques.....	81
1.1.1. Répartition des patients selon le sexe.....	81

1.1.2.	Répartition des patients selon l'âge.....	81
1.1.3.	Répartition des patients selon les catégories d'âges.....	82
1.1.4.	Répartition des patients selon le poids.....	83
1.2.	Caractéristiques biologiques... ..	83
1.2.1.	Répartition des patients selon la créatinémie.....	83
1.2.2.	Répartition des patients selon la clairance de la créatinine Cockroft Gault... ..	83
1.2.3.	Répartition des patients selon la clairance de MDRD.....	84
1.2.4.	Répartition des patients selon la clairance de CKD-EPI.....	84
1.3.	Caractéristiques cliniques.....	85
1.3.1.	Répartition des patients selon les services d'hospitalisations... ..	85
1.3.2.	Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation.....	85
1.3.3.	Répartition des patients selon les maladies sous-jacentes... ..	86
1.3.4.	Répartition des patients selon la présence d'insuffisance rénale.....	86
1.3.5.	Répartition des patients selon les comorbidités.....	87
1.3.6.	Répartition des patients selon les médicaments associés... ..	87
1.3.7.	Interactions des médicaments associés avec l'amikacine... ..	88
1.3.8.	Répartition des patients selon le taux de mortalité.....	88
1.4.	Caractéristiques d'antibiothérapie.....	89
1.4.1.	Répartition des patients selon le type d'infection... ..	89
1.4.2.	Répartition des patients selon le profil bactériologique initiale.....	89
1.4.3.	Répartition des patients selon le type de germe.....	90
1.4.4.	Répartition des patients selon les antibiotiques associés.....	90
1.4.5.	Répartition des patients selon la voie d'administration.....	91
1.4.6.	Répartition des patients selon le rythme d'administration... ..	91
1.4.7.	Répartition des patients selon la durée de traitement... ..	92
1.4.8.	Répartition des patients selon la dose.....	92
1.4.9.	Répartition des patients selon la posologie... ..	93
2.	Etude statistique des résultats de dosage.....	93
2.1.	Corrélation entre la posologie et le poids par test de corrélation de pearson.....	93
2.2.	Corrélation entre la posologie et l'âge par test de corrélation de pearson.....	94
2.3.	Corrélation entre la Concentration et l'âge par test de corrélation de pearson.....	95
2.4.	Corrélation entre la Concentration et le poids par test de corrélation de pearson.....	96
2.5.	Corrélation entre la Concentration et la clairance de la créatinine selon Cockroft Gault par le test de corrélation de pearson... ..	97
2.6.	Corrélation entre la Concentration et la clairance de la créatinine selon MDRD par le test de corrélation de pearson.....	98
2.7.	Corrélation entre la Concentration et la clairance de la créatinine selon CKD-EPI par le test de corrélation de pearson.....	99
2.8.	Etude de la liaison entre le service d'admission et les types d'infections diagnostiqués par le test de khi carré.....	100
3.	Données de simulations de par un logiciel de pharmacocinétique.....	101
3.1.	Paramètres de population estimés.....	101
3.2.	Les concentrations sériques mesurées chez la population.....	102
3.3.	Les covariables de la population.....	103
3.4.	Cohérence entre les concentrations mesurées et les concentrations prédites par le modèle.....	104

3.5. Profils sériques individuels de la population .....	105
3.6. Distribution des paramètres individuels.....	106
4. Répartition des patients en fonction de la fourchette thérapeutique de Cmin de l'amikacine.....	106
5. Répartition des patients en fonction de la fourchette thérapeutique de Cmax de l'amikacine.....	107
IV. Discussion.....	109
1. Limite de notre étude.....	109
2. Description des caractéristiques générales de la population d'étude.....	110
2.1. Discussion des caractéristiques anthropométriques .....	110
2.2. Discussion des caractéristiques cliniques.....	111
2.3. Discussion des caractéristiques biologiques.....	112
2.4. Discussion des caractéristiques bactériologiques.....	113
2.5. Discussion des caractéristiques d'antibiothérapie.....	114
2.6. Discussion des études de corrélations.....	117
2.6.1. Corrélations de posologie.....	117
2.6.2. Corrélations de concentration.....	117
2.6.3. Etude de la relation entre le type d'infection diagnostiqué et le service d'admission par le test de khi carré.....	119
3. Discussion de données de simulation par un logiciel de pharmacocinétique.....	119
4. Discussion des concentrations maximales et résiduelles.....	120
Conclusion.....	122
Références .....	124
Résumé.....	134
Abstract.....	135
ملخص .....	136
Annexe.....	137

## Résumé

L'amikacine est l'un des antibiotiques qui occupe une place cruciale dans le milieu hospitalier pour le traitement de divers infections notamment les infections nosocomiales. Cependant, son usage en pratique courante représente un défi en raison de son index thérapeutique étroit et l'existence d'une variabilité interindividuelle. L'approche pharmacocinétique de population est une méthode d'adaptation posologique émergente qui permet de faire face à cette problématique tout en assurant l'efficacité et la sécurité des traitements.

Pour atteindre cet objectif, nous avons mené une étude prospective transversale à visé descriptive dans le centre hospitalo-universitaire Ibn Badis de Constantine, avec un échantillon aléatoire de 25 patients traités par l'amikacine. Nous avons opté au recueil des renseignements cliniques de chaque patient ainsi que à la réalisation des dosages de leurs concentrations plasmatiques en amikacine à différents temps ; ces données sont utilisées pour élaborer un modèle pharmacocinétique de population qu'est utilisé dans un deuxième temps pour simuler le profil cinétique d'amikacine chez la population d'étude afin de mieux apprécier la cinétique de ce médicament chez chaque patient pour lui assurer une adaptation posologique adéquate en fonction de ses caractéristique individuelle.

Les résultats montrent que près de la moitié des patients avaient des concentrations résiduelles supérieures à 4 mg/l, indiquant un risque potentiel de surdosage chez ces individus. Par ailleurs, l'analyse de concentration maximale a révélé que la moitié des patients étaient sous dosés. Ces constatations soulignent l'importance d'une surveillance méticuleuse et d'une optimisation des doses pour garantir une utilisation efficace et sûre de l'amikacine en milieu hospitalier. Elles mettent en lumière l'importance et l'utilité d'approche de population pharmacocinétique en tant qu'approche de traitement personnalisé, ainsi que sa contribution à l'obtention des schémas posologiques individualisés, surtout compte tenu de la présence d'une variabilité interindividuelle significative.

### Mots clés :

Amikacine, adaptation posologique, approche de population, concentration résiduelle, concentration maximale, variabilité interindividuelle.

## **Abstract :**

Amikacin is one of the antibiotics that occupies a crucial place in the hospital environment for the treatment of various infections, particularly nosocomial infections. However, its use in everyday practice represents a challenge due to its narrow therapeutic index and the existence of inter-individual variability. The population pharmacokinetic approach is an emerging method of dose adjustment that makes it possible to deal with this problem while ensuring the efficacy and safety of treatments.

To achieve this objective, we conducted a prospective cross-sectional descriptive study at the Ibn Badis University Hospital in Constantine, with a random sample of 25 patients treated with amikacin. This data was used to develop a population pharmacokinetic model, which was then used to simulate the kinetic profile of amikacin in the study population in order to better appreciate the kinetics of this drug in each patient and to ensure adequate dosage adjustment according to individual characteristics.

The results showed that almost half of the patients had residual concentrations greater than 4 mg/l, indicating a potential risk of overdose in these individuals. In addition, maximum concentration analysis revealed that half the patients were under-dosed. These findings underline the importance of meticulous monitoring and dose optimisation to ensure the safe and effective use of amikacin in the hospital setting. They highlight the importance and usefulness of the population pharmacokinetic approach as a personalised treatment approach, and its contribution to achieving individualised dosing regimens, especially given the presence of significant inter-individual variability.

### **Key words :**

Amikacin, population pharmacokinetic approach, dosage adjustment, inter-individual variability, residual concentrations, maximum concentration.



## ملخص

أميكاسين هو أحد المضادات الحيوية التي تحتل مكاناً مهماً في بيئة المستشفيات لعلاج مختلف أنواع العدوى، وخاصة عدوى المستشفيات. ومع ذلك، فإن استخدامه في الممارسة اليومية يمثل تحدياً بسبب ضيق مؤشره العلاجي ووجود تباين بين الأفراد. يعد نهج الحرائك الدوائية السكانية طريقة ناشئة لتعديل الجرعة تجعل من الممكن التعامل مع هذه المشكلة مع ضمان فعالية وسلامة العلاجات.

ولتحقيق هذا الهدف، أجرينا دراسة وصفية مقطعية مستعرضة في المستشفى الجامعي ابن باديس بقسنطينة، مع عينة عشوائية من 52 مريضاً عولجوا بالأميكاسين. تم استخدام هذه البيانات لتطوير نموذج حركي دوائي سكاني تم استخدامه بعد ذلك لمحاكاة المظهر الحركي للأميكاسين في مجتمع الدراسة، من أجل تقدير حركية هذا الدواء بشكل أفضل في كل مريض وضمان تعديل الجرعة المناسبة وفقاً للخصائص الفردية.

أظهرت النتائج أن ما يقرب من نصف المرضى كان لديهم تركيزات متبقية أكبر من 4 مجم/لتر، مما يشير إلى خطر محتمل لجرعة زائدة لدى هؤلاء الأفراد. وبالإضافة إلى ذلك، كشف تحليل التركيز الأقصى أن نصف المرضى تناولوا جرعة أقل من اللازم. تؤكد هذه النتائج على أهمية المراقبة الدقيقة وتحسين الجرعة لضمان الاستخدام الآمن والفعال للأميكاسين في المستشفى. كما أنها تسلط الضوء على أهمية وفائدة نهج الحرائك الدوائية السكانية كنهج علاجي مخصص، ومساهمته في تحقيق نظم الجرعات الفردية، خاصة في ظل وجود تباين كبير بين الأفراد.

### الكلمات المفتاحية

أميكاسين. تعديل الجرعة. النهج السكاني. الجرعة المتبقية. الجرعة الزائدة. تباين بين الافراد.