



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

Thèse N°: 96

ANTIBIOTHERAPIE PAR LES AMINOSIDES ET GESTION DE LEUR TOXICITE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Monsieur Bechir MAHAMAT MOURSAL
Né le 15 Mars 1994 à Wadi Fira (Tchad)

Pour l'obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Antibiothérapie; Aminosite; Toxicité; Suivi

Membres du Jury :

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

Monsieur Brahim MOJEMMI

Professeur de Chimie Analytique

Président

Rapporteur

Juge

Juge



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

****Enseignant militaire***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine interne – Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine interne –Doyen de la FMPR

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Mat. Orangers Rabat
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen FMPT
Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen FMPA
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale– Dir. du CHIS Rabat
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed* Urologie Inspecteur du SSM
Pr. BENTAHILA Abdelali Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae Ophtalmologie

**Enseignant militaire*

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [*Dir. HMI Mohammed V Rabat*](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [*Dir. Hôp.Ar-razi Salé*](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [*Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

****Enseignant militaire***

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Dir. Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale [Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie [Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès](#)
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

****Enseignant militaire***

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale [Dir. de l' ERPPLM](#)

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie [Dir. Hôp. Al Ayachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

****Enseignant militaire***

Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
Pédiatrie

**Enseignant militaire*

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

****Enseignant militaire***

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie *Doyen FP de l'UM6SS*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie *Directrice du Méd. Phar.*
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Ne Urologie

**Enseignant militaire*

Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

****Enseignant militaire***

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2005

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

**Enseignant militaire*

Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie

****Enseignant militaire***

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Enseignant militaire*

Dédicaces

A ma chère Mère Dairo Hassan

Mon amour, mon respect et ma gratitude envers toi, pas un seul mot, pas une seule phrase ne peut exprimer. Sans vos prières, votre soutien, votre dévouement et vos précieux conseils, je n'aurais pas pu surmonter le stress des études au fil des ans. Tu es mon exemple de patience, de persévérance et de droiture. Ma chère mère sait que tu es ma joie dont la valeur est incommensurable. Seul Dieu Tout-Puissant peut vous récompenser. Mon plus grand désir est de te voir à mes côtés le plus longtemps possible. Que cet humble travail soit le résultat de votre travail acharné et de vos sacrifices, et le début de mon retour vers vous. Que Dieu vous protège et vous accorde une bonne santé, une santé de fer et longue vie.

A mon cher père Mahamat Moursal

Je dédie ce travail à mon père : feu Mahamat Moursal ; cher papa, les mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et de mon affection pour toi.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves et j'ai voulu que tu sois toujours à mes côtés, mais le Dieu le tout puissant a décidé très tôt autrement, je demande à ALLAH de vous préserver une place parmi les martyres.

A mes oncles : Hamid Moursal, Ibrahim Oumar, Ibrahim Hassan, Tom Hassan

Je vous remercie pour vos bénédictions, vos encouragements, vos soutiens moraux et financiers, vos dévouements, vos sacrifices, vos compréhensions. Ce travail est dédié à vous.

A mes sœurs : Haoua Hamid, Nouracham Hamid, Mariam Hamid

*Merci pour vos prières, vos conseils, vos encouragements, ce travail est à vous.
Que Dieu le tout puissant et miséricordieux vous accorde une longue vie.*

A mes cousins: Abdel Hamid Nassour, Mahamat Haroun, Sadick Haroun

*Merci pour vos conseils, vos encouragements, vos soutiens moraux et financiers,
ce travail est le vôtre.*

***A mes cousines : Hadje Nassour, khadidja Nassour, Fatime Sara Nassour,
Darassalam Adam***

*Merci pour vos encouragements, vos prières, vos bénédictions, vos soutiens
financiers et moraux, ce travail est dédié à vous. Que Dieu le tout puissant
réalise vos projets et vous accorde une longue vie.*

***A mes amis : Dr Morad, Dr Daoud, Dr Nasiradine, Ali Sidick, Zakaria Bichera,
Ahmed Arif***

*Je tiens sincèrement à vous remercier pour vos conseils moraux et intellectuels
dont vous m'avez fait preuve durant toutes ces longues années d'étude, vous êtes
la seconde famille pour moi. Ce travail est le vôtre.*

Remerciements

A ALLAH

Avant tout, je voudrais remercier le Dieu tout-puissant et miséricordieux de m'avoir donné la santé, la force, la patience et la détermination pour accomplir cet humble travail.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur Jaouad EL HARTI

***Professeur de Chimie Thérapeutique, Faculté de Médecine et de Pharmacie,
Rabat***

Je tiens à vous remercier pour vos conseils, votre confiance et votre disponibilité sans lesquels ce travail n'aurait pas été possible. Veuillez trouver dans cet ouvrage un hommage à votre noble personnalité. J'ai eu l'opportunité et le privilège de travailler avec vous, bénéficiant de votre culture et de vos qualités humanistes et intellectuelles qui vous ont valu respect et admiration. Cher Maître, permettez-moi de vous exprimer toute ma gratitude et mon respect.

A notre maître et Directeur De Thèse

Monsieur Yassir Bousliman

Professeur de Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat

Cher professeur vous m'avez confié ce travail sans aucune réserve. J'espère que je mérite cet honneur. Vous m'avez accueilli avec simplicité, bonté et gentillesse. Je tiens à vous exprimer mes remerciements et ma reconnaissance pour tout le temps que vous m'avez réservée, la disponibilité et l'amabilité dont vous avez fait preuve. Vous m'avez guidé tout au long du processus de travail avec des conseils et des orientations inestimables. Merci pour votre patience et votre soutien.

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur BOUATIA Mustapha

Professeur de chimie analytique, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat

Cher Maître vous avez nous honorés en acceptant de juger notre travail.

Nous avons apprécié votre spontanéité et vos qualités humaines.

*Cher Maître, permettez-nous de vous exprimer notre profond respect et notre
sincère gratitude*

A notre maitre et juge de thèse

Monsieur Brahim MOJEMMI

Professeur de chimie analytique, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Rabat

Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous faites en acceptant de faire partie de notre jury de thèse. Nous sommes très reconnaissants de votre gentillesse et de votre accueil sympathique.

Nous vous remercions en avance pour vos remarques et vos suggestions. Qu'Allah le tout puissant vous bénisse

Liste des abréviations

Abréviations

AAC	: Aminoside-o-Acétyletransférase
ABT	: Antibiotique
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AG	: Aminoglycoside
AINS	: Antiinflammatoire non stéroïdienne
ANT	: Aminoside-o-Nucléotidyltransférase
APACHE	: Acute Physiology And Chronic, Health, Evaluation
APH	: Aminoside-o-Phosphotransférase
ARN	: Acide ribonucléique
BGN	: Bactérie à Gram négatif
BK	: Bacille de Koch
CEDIA	: Cloned Enzyme Donor ImmunoAssay
C_{MAX}	: Concentration au pic plasmique
CMI	: Concentration Minimale Inhibiteur
CSP	: Code de la Santé Publique
DCI	: Dénomination Commune Internationale
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire
DNFB	: 1-fluoro 2, 4-dinitrobenzène
DOS	: Désoxystreptamine
DUJ	: Dose Unique Journalière
E-coli	: Escherichia coli
EI	: Effet Indésirable
EIA	: Enzyme Linked Immuno Assay
EIM	: Evénement Indésirable médicamenteuse
ELISA	: Enzyme Immuno Assay
EM	: Erreur médicamenteuse

EMIT	: Enzyme Multiplied Immuno Assay Technic
EPT	: Effet Post-Antibiotique
ETP	: Education Thérapeutique Patient
FIA	: Fluorescence Immuno Assay
FMOC	: Chloroformate de 9-Fluorénylméthyle
FPIA	: Fluorescence Polarization Immuno Assay
G6PDH	: Glucos-6-Phosphate Déshydrogénase
GC	: Chromatographie en phase Gazeuse
HPLC	: Chromatographie Liquide à Haute Performance
HPST	: Hôpital Patient Santé Territoire
IM	: Intramusculaire
IV	: Intraveineuse
MDRD	: Modification, Diet in Renal Disease
MS	: Spectrométrie de Masse
NAD	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADH	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide déshydrogénase
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ONERBA	: Observation Nationale de la Résistance Bactérienne aux Antibiotique
OPA	: O-phthaldialdéhyde
PD	: Pharmacodynamique
PK	: Pharmacocinétique
QI	: Quotient Inhibition
RIA	: Radio Immuno Assay
STP	: Suivi Thérapeutique Pharmacologique
SU	: Sous-Unité
TDM	: Therapeutic Drug Monitoring
TROD	: Test Rapide d'Orientation Diagnostique
VD	: Volume de Distribution

Liste des illustrations

Liste des Figures

Figure 1: structure de différents aminosides.....	10
Figure 2: Mécanisme d'action des aminosides (représenté par un triangle rose sur le schéma).....	12
Figure 3: Relation entre Cmax/CMI et efficacité clinique d'après Moore et coll.....	16
Figure 4: sites de modifications des aminosides par les enzymes (AAC, APH et ANT)[.....	17
Figure 5: relations entre les effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables.....	23
Figure 6: entrée des aminosides dans les cellules épithéliales tubulaires rénales via des voies dépendantes et indépendantes de l'endocytose.....	26
Figure 7: mécanisme de toxicité tubulaire.....	26
Figures 8: principales modifications induites par les aminosides dans les cellules du tube contourné proximal du rein d'après les travaux de Chandrakanth et al	28
Figure 9: volume de distribution (vd) par rapport à la sévérité chez les patients septiques d'après Marik 1993	41
Figure 10: Principe de la technique ELISA compétitive, (a) Ag marqué (b) Ac marqué	58
Figure 11: principe de la méthode EMIT	59
Figure 12: la méthode FPIA mécanisme et mesure (peu de substance à doser)	60
Figure 13: la méthode FPIA mécanisme et mesure (beaucoup de substances à doser).....	61

Liste des tableaux

Tableau 1: formes disponibles des aminosides au Maroc et hors Maroc	7
Tableau 2: pharmacocinétique des aminosides	15
Tableau 3: adaptation de la durée de l'intervalle d'administration en fonction de la clairance de la créatinine	30
Tableau 4: les circonstances rendant particulièrement souhaitables les dosages des aminosides	30
Tableau 5: l'intérêt de l'association.....	35
Tableau 6: interaction des aminosides avec les molécules dans une association contre-indiquée	36
Tableau 7: L'association à prendre en compte des aminosides	37
Tableau 8: Interactions médicamenteuses nécessitant des précautions des aminosides.....	37
Tableau 9: CMI critique des aminosides (en mg/l).....	42
Tableau 10: les exemples des posologies et de rythme d'administration en fonction de l'âge gestationnel pour la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine.....	44
Tableau 11: objectifs de concentrations.....	47
Tableau 12: délai de la réinjection des aminosides chez l'insuffisant rénal sans épuration extra-rénale en fonction de la clairance de la créatinine	49
Tableau 13: Posologies conseillées des aminosides chez le sujet insuffisant rénal.....	50

Sommaire

Introduction	1
Synthèse bibliographique	3
1 Les aminosides	4
1.1 Historiques des aminosides.....	4
1.2 Classification	5
1.3 Structures chimiques des aminosides	8
1.4 Propriétés physico-chimiques	11
1.5 Mécanismes d'action.....	11
1.6 Spectre d'activité.....	13
1.7 Pharmacocinétique	14
1.8 Pharmacodynamie	15
1.8.1 Effet bactéricide concentration dépendant	15
1.8.2 Effet post antibiotique.....	16
1.8.3 Résistances d'adaptation.....	17
1.9 Mécanismes de résistances acquises	17
1.9.1 L'inactivation enzymatique.....	17
1.9.2 Altération de la cible ribosomale.....	18
1.9.3 Défaut de perméabilité cellulaire.....	18
1.10 Les indications thérapeutiques	18
1.10.1 En milieu extra hospitalier	19
1.10.2 En milieu hospitalier	19
1.10.3 Indications particulières	20
1.11 Les contre-indications des aminosides	21
2 Les problématiques des aminosides	22
2.1 Le risque iatrogène	22
2.1.1 Définition d'une iatrogénie médicamenteuse.....	22
2.1.2 Effet indésirable d'un médicament (EI).....	23

2.1.3 Erreurs médicamenteuses (EM)	24
2.1.4 Evènement indésirable médicamenteux(EIM)	24
2.2 Effets indésirables des aminosides	24
2.2.1 La toxicité rénale	25
2.2.1.1 Incidence	25
2.2.1.2 Physiopathologie	25
2.2.1.3 Présentation clinique.....	27
2.2.1.4 Facteurs favorisants	28
2.2.1.5 Surveillance	29
2.2.2 Toxicité cochléovestibulaire	31
2.2.2.1 Incidence	31
2.2.2.2 Physiopathologie	31
2.2.2.3 Présentation clinique.....	31
2.2.2.4 Facteurs favorisants	32
2.2.2.5 Surveillance	32
2.2.3 Toxicité musculaire	32
2.2.4 Les effets rares	33
2.3 Interactions médicamenteuses	33
2.3.1 Définition	33
2.3.2 Associations médicamenteuses permises.....	34
2.3.3 Associations contre-indiquées.....	36
2.3.4 Associations déconseillées.....	36
2.3.5 Associations à prendre en compte	37
2.3.6 Associations nécessitants des précautions	37
3 Gestion de la toxicité des aminosides	38
3.1 Modalités d'administration	38
3.2 Schémas posologiques.....	40
3.3 Durées du traitement	45
3.4 Surveillance du traitement	45

3.5 Modalités thérapeutiques selon le terrain	48
4 Suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides.....	54
4.1 Définition de suivi thérapeutique pharmacologique (STP).....	54
4.2 Pourquoi surveiller les aminosides ?	54
4.3 Dosage analytique des aminosides	55
4.3.1 Echantillonnage (prélèvement et le temps de prélèvement).....	55
4.3.2 Méthodes d'analyse des aminosides	56
4.3.2.1 Méthodes immunologiques	56
4.3.2.1.1 Dosage radioimmunologique	56
4.3.2.1.2 Dosage immuno-enzymatique	57
4.3.2.1.2.1 Dosage immuno-enzymatique par compétition en phase hétérogène	57
4.3.2.1.2.2 Dosage immuno-enzymatique par compétition en phase homogène.....	58
4.3.2.1.2.3 Les méthodes chromatographiques	61
4.3.3 Interprétation	63
5 Les nouvelles missions du pharmacien	65
5.1 Evolution des missions du pharmacien d'officine	65
5.2 Rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique.....	66
5.3 Education thérapeutique du patient(ETP).....	68
5.3.1 Définition	68
5.3.2 La différence entre l'information et éducation thérapeutique	69
5.3.3 Les patients concernés par l'éducation	69
5.3.4 Le stade de la maladie pour formuler une offre d'éducation thérapeutique.....	69
5.3.5 Les bénéfices de l'éducation thérapeutique du patient	70
5.3.6 Les principaux critères de qualité en matière d'éducation thérapeutique du patient	70
5.4 Les conseils pharmaceutiques sur le bon usage des aminosides	71
Conclusion	74
Résumés	76
Reference bibliographique	80

Introduction

Les infections bactériennes constituent la seconde cause de morbidité et de mortalité dans le monde après les maladies du système cardiovasculaire. La découverte des antibiotiques a été une découverte médicale majeure qui a permis de sauver des millions de vie en traitant les maladies bactériennes mortelles comme la tuberculose, la pneumonie, la diphtérie, la syphilis ou le tétanos contre lesquelles il n'existait aucun traitement auparavant.

Les antibiotiques sont des substances chimiques produites par des micro-organismes ou obtenues par semi-synthèse ou par la synthèse chimique, capables d'inhiber de manière spécifique la croissance bactérienne (effet bactériostatique) ou de tuer les bactéries (Effet bactéricide). Cependant l'abus d'utilisation de ces médicaments a fait naître plusieurs problématiques dont la plus importante est celle de l'apparition de résistances bactériennes.

Il existe plusieurs familles des antibiotiques, dans cette thèse nous traiterons

Uniquement la famille des aminosides.

Découvertes en 1944 par Waksman, les aminosides ou aminoglycosides représentent une classe d'antibiotique majeure dans l'arsenal thérapeutique.

Depuis plus de 50 ans d'utilisation, les aminosides gardent un intérêt thérapeutique certain dans les infections sévères en conservant leur activité bactéricide envers de nombreuses bactéries à Gram négatif (entérobactéries) et à Gram positif. Ce sont des antibiotiques concentration-dépendante ; l'effet thérapeutique maximale de ces molécules est démontrée par un ratio de la concentration au pic plasmatique (C_{max}) sur la concentration minimale inhibitrice (CMI) ≥ 8 à 10. Malheureusement, l'utilisation des aminosides génèrent un certain nombre de toxicité, principalement une ototoxicité et une néphrotoxicité.

Pour mieux gérer ces problèmes de toxicité et de préserver leur efficacité, les aminosides doivent être utilisés dans un cadre strict de prescription avec des indications limités aux infections documentés ou suspectes, des schémas posologiques actualisés et s'accompagner d'une surveillance adaptée.

Cette thèse s'appuiera autour des points suivants : Après une revue bibliographique sur les aminosides, nous aborderons les problématiques liées aux aminosides, la gestion de leur toxicité, les nouvelles missions du pharmacien et nous conclurons par l'éducation thérapeutique du patient et les conseils pharmaceutiques sur le bon usage de ces molécules.

Synthèse bibliographique

1 Les aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques produits par des micro-organismes de la famille des actinomycètes des genres streptomycetes et micromonospora. Ce sont des antibiotiques à large spectre très efficaces avec de nombreuses propriétés souhaitables pour le traitement des infections potentiellement mortelles. Leur histoire a commencé avec la streptomycine en 1944 et a ensuite été marquée par l'introduction successive d'une série de composés (kanamycine, gentamicine et tobramycine) qui ont finalement établi le rôle de cette classe d'antibiotiques dans le traitement des infections de bactéries à Gram négatif. Ils inhibent la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur le ribosome 30S. Dans les années 1970 quelques dérivés hémisynthétiques sont préparés à partir des aminosides naturels pour pallier les problèmes de résistances des bactéries.

Ils ne sont pas résorbés par la voie orale, mais habituellement administrés par la voie parentérale et souvent par la voie locale.

1.1 Historiques des aminosides

En 1915, Waksman découvre un champignon appelé *Actinomyces griseus*, qui sera nommé *Streptomyces griseus* en 1943. En 1932, il fut chargé par l'American national association de comprendre le mécanisme de la destruction rapide du bacille tuberculeux dans la terre[1]. Il a lié cette instabilité du Bacille à l'action antagoniste d'autres micro-organismes également présents dans le sol. Waksman a inventé le terme "antibiotique" pour définir une substance antibactérienne produite par un micro-organisme et antagoniste d'un autre; en même temps, il développe une série de tests pour isoler de nouveaux antibiotiques, puis Waksman isole la première molécule à partir d'*actinomyces griseus*, mais l'actinomycine s'est avéré toxique[2].

En 1944, Albert schatz, l'assistant du Waksman isole la streptomycine de l'actinomycine, l'efficacité de ce nouveau produit est démontrée sur le bacille tuberculeux par Waksman, Schatz et Bugie et Waksman participe aussi à sa caractérisation biochimique et à son développement clinique.

Pour cette importante découverte, Waksman reçoit le prix Nobel en 1952.

La néomycine est extraite en 1949 à partir de *Streptomyces fradiae*. En 1957, la kanamycine est isolée à partir du *Streptomyces kanamycetus*.

La gentamicine est élaborée par un champignon nommé *Actinomycète micromonospora purpurea* en 1963. La netilmicine est introduite en 1976, est un dérivé synthétique de la sisomicine, lui-même provenant d'une espèce du genre de *micromonospora*.

La tobramycine est obtenue en 1967 à partir de *Streptomyces tenebrarius* et l'amikacine est un dérivé semi-synthétique, préparé en 1972 à partir de la kanamycine.

Les aminosides dérivés de *streptomyces* prennent le suffixe-mycine, ceux qui sont dérivés de *micromonospora* se terminent par le suffixe-micine.

1.2 Classification

Les aminosides, encore appelés aminoglycosides ou amino-cyclidoles sont composés de sucres aminés dérivés du noyau de la 2-desoxystreptamine et sont produits par des actinomycètes (amikacine, tobramycine) ou des *micromonospora* (gentamicine, sisomicine).

Selon leur structure, on distingue deux groupes des aminosides[3] :

Groupe1 : streptidine :

- streptomycine : produit naturel à partir de *streptomyces griseus*.

Groupe2 : 2-desoxy-streptamine :

- **déoxystreptamine substituée en 4,5 :**

- Néomycine : action locale
- Framycétine : gouttes auriculaires, collyres.
- Paramomycine : action locale.

- **déoxystreptamine substituée en 4,6 :** kanamycine, gentamicine, sisomicine, apramycine, tobramycine, netilmicine, amikacine, dibekacine, habekacine.

On distingue aussi les aminosides :

- **Naturels :**

- Streptomycine (antituberculeux),
- Kanamycine
- Gentamicine
- Néomycine
- Tobramycine
- Micronomicine
- Soframycine local

- **Hemi-synthétiques :**

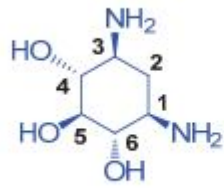
- Amikacine
- Netilmicine
- Isepamycine
- Spectinomycine (apparenté aux aminosides, utilisé dans le traitement des gonococcies).

Tableau 1: formes disponibles des aminosides au Maroc et hors Maroc

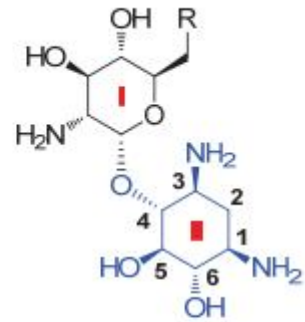
Dénomination commune Internationale (DCI)	Nom commercial	Posologie	Voie d'administration	Remarques
Amikacine	AMIKLIN, AMIKACINE	15 à 30mg/kg/j	IV, IM, aérosol	Disponible au Maroc
Gentamicine	GENTAMYCINE, GENTAMICIN, GENTOSYL	3 à 8mg/kg/j	IV, IM	Disponible au Maroc
Isepamycine	ISEPALLINE	15mg/kg/j	IV, IM	Non disponible au Maroc
Netilmicine	NETROMYCINE	4 à 6mg/kg/j	IV, IM	Supprimé en France depuis 2013
Tobramycine	TOBRAMYCINE, NEBCINE, TOBREX, TOBI, TOBRADEX	3mg/kg/j 2 à 3 fois/J en application locale (oculaire)	IV, IM Voie oculaire	Disponible au Maroc sous de collyres
Streptomycine	STREPTOMYCINE	0,50 à 1,50g/j	IM	Reserve hospitalière
Spectinomycine	TROBICINE	4g/j	IM	Non disponible au Maroc et retiré du marché en France depuis 2017
Néomycine	POLYGYNAX, CHIBRO CADRON, MAXIDROL, POLYDEXA	3 à 4 gouttes/ j	Locale (vaginale, oculaire, auriculaire)	Disponible au Maroc dans les gouttes auriculaires et oculaires mais en France, elle a été retirée du marché en 2008

1.3 Structures chimiques des aminosides

Sur le plan chimique, les aminosides ce sont des hétérosides, construits autour d'un noyau central non sucré (génine ou aglycone) à six chaînons, auquel d'autres cycles de sucres aminés sont reliés par des liaisons α -glycosidiques. Cette unité centrale (aminocyclitol) peut être soit la streptimine (dans la spectinomycine), la streptidine (dans la streptomycine et la dihydroxystreptomycine), ou le cycle 2-désoxystreptamine (2-DOS), le plus fréquent. En fonction du nombre de cycles et de la position de l'attachement de la 2-DOS, les aminoglycosides peuvent être subdivisés en aminoglycosides, 4,5-disubstitués (par exemple : Néomycine, paromomycine, ribostamycine) et 4,6-disubstitués (gentamycine, tobramycine, kanamycine et amikacine)[4].

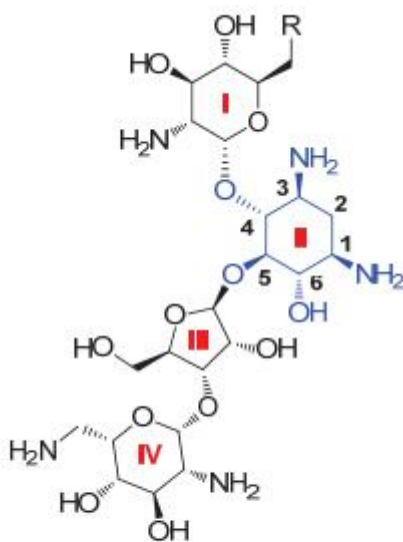


desoxystreptamine (1, DOS), le cycle central conservé dans la plupart des aminoglycosides



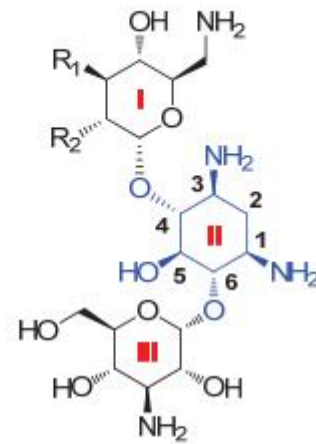
paromamine (2, R= OH)

néamine (3, R = NH₂)



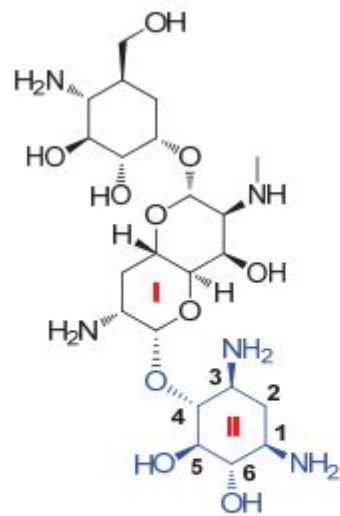
paromomycine (4, R = OH)

néomycine (5, R = NH₂)

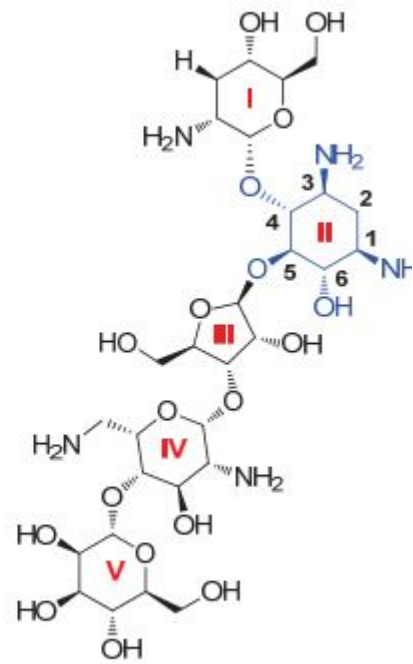


kanamycine (6, R₁= OH, R₂=OH)

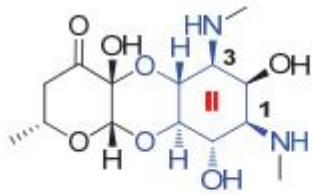
tobramycine (7, R₁ = H, R₂=NH₂)



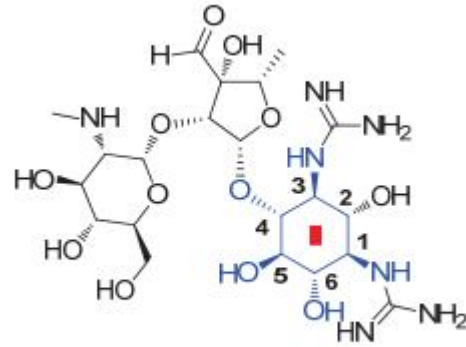
apramycine 8



lividomycine 9



spectinomycine 10



streptomycine 11

Figure 1: structure de différents aminosides[5]

1.4 Propriétés physico-chimiques

Les aminosides sont des oligosaccharides basiques, possédant une activité optimale à pH alcalin (7,5 à 8,5). Ce sont des molécules de poids moléculaire moyenne (entre 500 et 800), ils sont facilement dialysables. Les aminoglycosides sont de composés organiques très polaires, hydrophiles et stables.

Au pH physiologique, les aminosides sont chargés positivement en raison de la présence de nombreux groupes ammonium quaternaires[5]. Ces antibiotiques sont utilisés à l'état de sulfate et se présentent sous forme d'une poudre blanche, légèrement jaune dans le cas de la sisomicine et de la lividomycine, amorphe, inodore, de saveur un peu amère, soluble dans l'eau et souvent même très hygroscopique.

1.5 Mécanismes d'action

Les aminoglycosides sont des ABT caractérisés par de multiples mécanismes d'action sur la bactérie. Ils ont une activité bactéricide concentration-dépendante rapide et indépendant de la densité bactérienne. Ils sont marqués par un effet post antibiotique prolongé.

Le mécanisme de la pénétration des aminosides à l'intérieur de la bactérie se fait en 3 étapes :

- La première phase, les aminosides traversent la paroi bactérienne d'une manière passive via les porines, puis ils traversent aussi le peptidoglycane et se fixent sur les structures externes de la membrane cytoplasmique.
- La seconde phase est un passage actif (nécessitant d'énergie) permettant la traversée de la membrane cytoplasmique et c'est ce qui explique la résistance des bactéries anaérobie par absence de métabolisme oxydatif et lors de conditions physico-chimiques locales défavorables[2].
- Troisième phase est la fixation rapide des aminosides sur la sous-unité 30S du ribosome (cible principale), provoquant l'altération de la synthèse des protéines par l'inhibition de la traduction et l'induction d'erreurs de lecture du code génétique qui conduit à la synthèse de protéines anormales et à la mort cellulaire.

Les aminosides agissent aussi sur de nombreuses d'autres cibles (comme la sous-unité 50S, la membrane, l'ADN, l'ARN...) et entraînent la désorganisation de la membrane, l'altération de la synthèse de l'ADN, la modification du transport des électrons et la dégradation non spécifique de certains ARN.

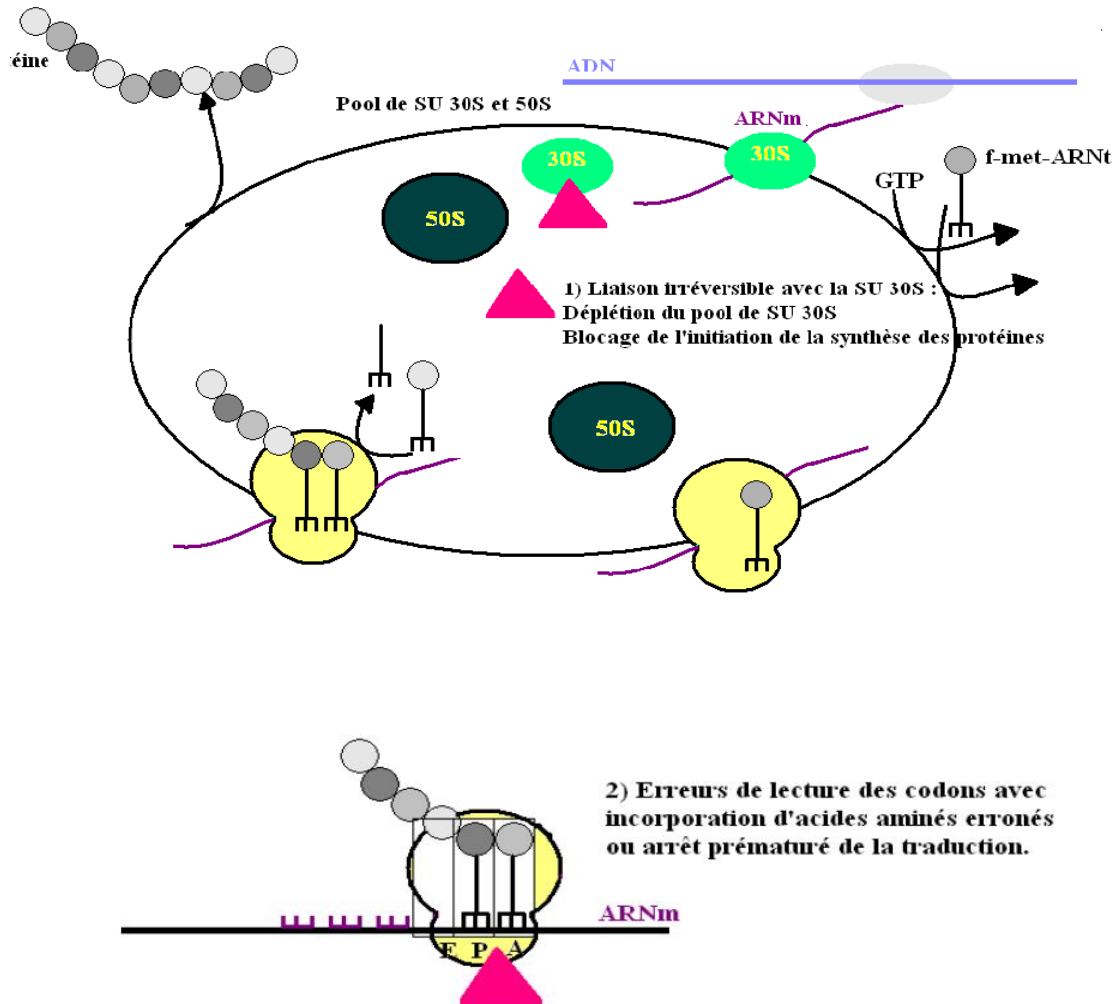


Figure 2: Mécanisme d'action des aminosides (représenté par un triangle rose sur le schéma)[6].

1.6 Spectre d'activité

Les aminosides agissent au niveau des ribosomes en entraînant la perturbation de la synthèse des protéines bactériennes. Ce sont des antibiotiques bactéricides à large spectre. Ils sont actifs in vitro sur[7] :

- les bacilles à Gram négatif aérobies : entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.
- les coques à Gram positif aérobies : essentiellement les staphylocoques, par contre les streptocoques et les entérocoques présentent une résistance naturelle de bas niveau.
- les bacilles à Gram positif aérobies : *Listeria monocytogenes*, *Bacillus* spp, corynébactéries[7].
- Par contre ils sont inactifs sur les bactéries anaérobies strictes et sur *Stenotrophomonas maltophilia* et *Burkholderia cepacia*.

La gentamicine, la netilmicine, l'amikacine et la tobramycine possèdent une activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques semblables. Il existe cependant quelques différences au niveau des spectres d'activité[2] :

- Coques à Gram positif : les aminosides les plus souvent actifs sont la gentamicine et la netilmicine.
- Entérobactéries : l'amikacine est la seule molécule active sur *Providencia* spp et la tobramycine a une activité diminuée vis-à-vis de *Serratia mencescens*.
- Les souches productrices de bêta-lactamases à spectre élargi (BLSE) présentent une sensibilité globale à la gentamicine et à l'amikacine, variable selon l'espèce, de l'ordre de 50 à 60 % selon les données ONERBA 2009 (<http://www.onerba.org>).
- *Pseudomonas aeruginosa* : la tobramycine est la molécule le plus bactéricide parmi les différents aminosides et présente le pourcentage de résistance le plus bas ; mais cette résistance est une résistance enzymatique (le plus souvent de haut niveau) et ne pas accessible à une augmentation de la posologie. La résistance à l'amikacine et à l'isépamicine est la plus fréquente, pourtant cette résistance est souvent de bas niveau (résistance à efflux) et accessible à une augmentation de posologie.

- *Acinetobacter baumannii* : la tobramycine et l'amikacine présentent une fréquence élevée de résistance acquise, mais elles restent les aminosides les plus actifs.
- Bactéries à Gram négatif productrices d'une aminoglycoside-N-acétyltransférase : l'isépamicine est le seul aminoside actif en raison de son CMI plus basses.
- *Mycobacterium tuberculosis* ou le BK (bacille de koch) : la streptomycine et la kanamycine sont les molécules actives.

En gros les aminosides sont actifs surtout sur les germes à Gram négatif aérobies (bacilles, Cocci, coccobacilles), englobant parfois le pyocyanique (Amikacine), les anaérobies, les entérobactéries et les bacilles à Gram positif.

1.7 Pharmacocinétique

Les aminosides ne sont pas absorbés par voie orale, mais ils conservent leur activité locale (peuvent être indiqués dans la décontamination digestive).

- ✓ La voie intraveineuse (IV) : en perfusion lente de 30 à 60 minutes car sinon risque de blocage neuromusculaire si administration trop rapide.
- ✓ La voie intramusculaire (IM) : doit être évitée car la vitesse de résorption est dépendante du site d'injection, pics plasmatique bas et décalés, mais l'absorption est rapide et complète (100%).
- ✓ La voie sous-cutanée (SC) : déconseillée à cause du risque de nécrose au site d'injection et les problèmes cinétiques.
- ✓ Les voies intraventriculaire et intratrachéale peuvent être utilisées pour le traitement de certaines infections neuro-méningées.
- ✓ Faible liaison aux protéines plasmatiques d'ordre de 20%.
- ✓ Ils ont un faible volume de distribution de l'ordre de 0,3 à 0,4l/Kg.
- ✓ Les pics sériques atteints en 30-90 minutes.
- ✓ Ils diffusent de façon médiocre dans de nombreux tissus comme le système nerveux central, les sécrétions bronchiques, l'humeur aqueuse[8].

- ✓ Diffusion tissulaire très moyenne, mais une importante affinité vis-à-vis des cellules cochléaires de l'oreille interne et le tubule proximal du rein d'où la toxicité.
- ✓ Passent la barrière foéto-placentaire.
- ✓ La biotransformation des aminosides est pratiquement inexistante.
- ✓ Ils sont éliminés essentiellement par la voie rénale sous forme inchangé et biologiquement actif.
- ✓ Elimination est rapide et 85 à 90% de la dose administrée dès les premières 24 heures.

Tableau 2: pharmacocinétique des aminosides[9]

Absorption	Nulle par voie orale
Demi-vie d'élimination	2 heures, en l'absence d'insuffisance rénale
Volume de distribution	0,25 l/kg
Liaison aux protéines	Très faible
Diffusion transplacentaire	Importante
Voie d'élimination	Presque exclusivement rénale, sous forme active

1.8 Pharmacodynamie

1.8.1 Effet bactéricide concentration dépendant

Les aminosides présentent une bactéricidie concentration dépendante, rapide, intense et indépendante d'effet inoculum[10]. Évolution en trois étapes : une bactéricidie rapide, marquée dès le départ au cours de la première heure de traitement, puis une résistance adaptative apparait pour la première fois avec une dose beaucoup plus lente de bactéricidie et enfin la phase de repousse des bactéries peut être observée lorsque la sensibilité et la dose des aminosides sont réduites.

L'activité bactéricide est réduite en milieu anaérobie, par un pH acide et par la présence de débris Cellulaires (pus). Mais, ils resteront actifs contre les bactéries quiescentes et leur activité ne changera pas même si la densité bactérienne est élevée (pas d'effet d'inoculation).

Les propriétés « concentration-dépendantes » des aminosides ont été confirmées par les travaux de Moore et coll[11]. Cela montre que l'effet clinique dépend du rapport de la concentration maximale Obtenu au pic de la CMI (C_{max}/CMI). Plus le rapport C_{max}/CMI de la première injection est élevé Plus la probabilité de guérison est élevée[12]. Le Rapport d'efficacité (C_{max}/CMI) actuellement recommandé est compris entre 8 et 10. Ce travail a porté sur 236 patients ayant une infection au BGN et traités en association par un bêta-lactame et est confirmé par d'autres travaux.

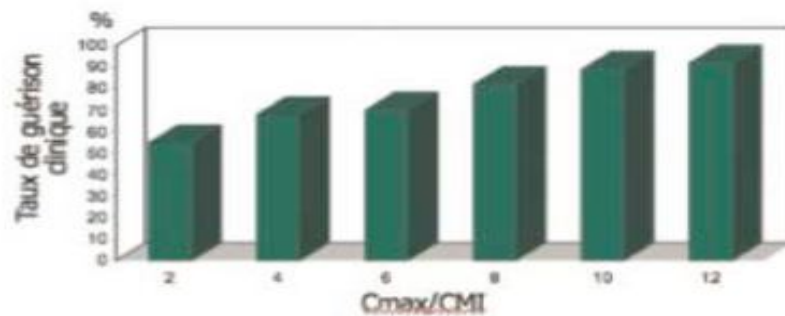


Figure 3: Relation entre C_{max}/CMI et efficacité clinique d'après Moore et coll[11]

1.8.2 Effet post antibiotique

L'effet post-antibiotique (EPA) correspond au maintien de la capacité antibactérienne des antibiotiques lorsque la concentration en antibiotique est inférieure au seuil efficace. la durée de l'effet Permet de déterminer l'intervalle d'administration optimal. L'EPA des aminosides est Prolongé en raison de la liaison irréversible aux ribosomes. C'est de l'ordre de deux à quatre heures in vitro, voir 2 à 10 heures in vivo. Ce qui permet l'espacement des nombre d'injections sans craindre la croissance bactérienne.

1.8.3 Résistances d'adaptation

Des études in vitro ont montré qu'une résistance adaptative significative des bactéries Gram négatif aux aminosides apparaît dans les 1 à 2 heures suivant la première administration. La durée de la résistance adaptative est directement liée à la demi-vie d'élimination des aminosides. Elle est caractérisée par une augmentation marquée des CMI, une diminution de la vitesse de bactéricidie et une réduction de la durée de l'EPA. Ce phénomène est réversible dans les 24 heures, et moins marqué, si on augmente l'intervalle de temps entre les deux injections. Cet effet est observé principalement chez les Pseudomonas et E. coli.

1.9 Mécanismes de résistances acquises

1.9.1 L'inactivation enzymatique

La modification enzymatique est une résistance acquise, c'est la plus fréquente. Elle est d'origine plasmidique. Ils inactivent les gènes situés sur les plasmides autotransférables ou sur les transposons et sont à l'origine des infections hospitalières. La même enzyme peut inactiver plusieurs aminosides et une même bactérie peut aussi sécréter plusieurs enzymes. Elles sont classées en trois classes selon la réaction qu'elles catalysent :

- APH : aminoside-o-phosphotransférase
- ANT : aminoside-o-nucléotidyltransférase
- AAC : aminoside-N-acétyltransférase.

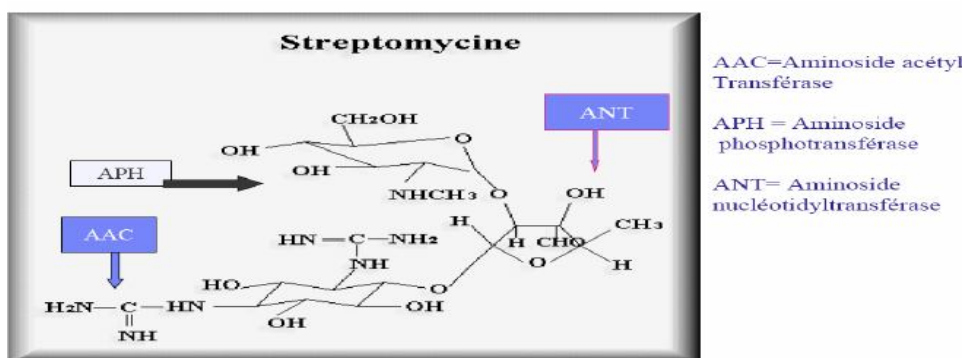


Figure 4: sites de modifications des aminosides par les enzymes (AAC, APH et ANT)[13]

1.9.2 Altération de la cible ribosomale

Altération de la cible ribosomale est une substitution d'origine chromosomique, acquise et très rare, confère une résistance de haut niveau. Exception faite de la résistance de l'entérocoque à la streptomycine, cette forme de résistance a peu d'importance. Elle se limite à la streptomycine et résulte d'une mutation d'un seul site ribosomal auquel l'antibiotique se lie.

1.9.3 Défaut de perméabilité cellulaire

Une mutation d'origine chromosomique qui affecte le transport actif des aminosides à travers la paroi bactérienne.

Parfois, des mutations du lipopolysaccharide de la membrane externe de *Pseudomonas aeruginosa* et de certaines protéines membranaires sont observées.

Le transport actif des aminosides à travers les membranes plasmiques cellulaires est perturbé dans les milieux anaérobies vers les aérobies anaérobies ou facultatifs. Les entérocoques ne sont pas des anaérobies mais ils ont une résistance membranaire naturelle à laquelle peut être remédié par l'association avec une betalactamine, qui en perturbant la paroi bactérienne et facilitant la pénétration intracellulaire des aminosides. Ce mécanisme est le plus fréquent chez les staphylocoques et les *Pseudomonas*.

1.10 Les indications thérapeutiques

Les aminosides sont des antibiotiques bactéricides et peuvent être utilisés en première intention par la voie parentérale dans les infections bactériennes aérobies à Gram négatives sévères.

Les aminosides restent des médicaments de choix dans de nombreuses circonstances, notamment la septicémie, d'autres infections graves dues à des bacilles à Gram négatif et l'endocardite bactérienne. La streptomycine peut être utilisée pour traiter la tuberculose résistante aux traitements habituels. La spectinomycine peut être utilisé dans les infections gonococciques résistantes.

1.10.1 En milieu extra hospitalier

Les aminoglycosides sont utilisés dans le traitement des infections urinaires hautes compliquées ou non causés par des bactéries sensibles (Pyélonéphrites aiguës de l'adulte ou de l'enfant et pyélonéphrites aiguës gravidiques) et surtout en cas contre-indication à l'utilisation d'une β -lactamine (allergie) ou d'une fluoroquinolone (photosensibilité). Ils peuvent être utilisés sous formes des collyres ou des pommades dans des infections oculaires et sous forme des gouttes auriculaires (néomycine dans le polydexa).

Les aminosides sont rarement utilisés en milieu extrahospitalier, car ils ont une marge thérapeutique très étroite (néphrotoxicité et ototoxicité), nécessitent d'un monitoring des taux sérique, ne sont pas actifs sur le streptocoque, le pneumocoque, et les anaérobies et souvent sont administrés par voie parentérale.

1.10.2 En milieu hospitalier

L'émergence d'infections bactériennes multi résistantes, en particulier aux bêta - lactamines et aux Fluoroquinolones (*Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*) a susciter un nouvel intérêt pour les aminosides.

Afin de mieux préserver leur activité et éviter l'émergence des bactéries résistantes, la prescription des aminosides doit être limitée aux situations suivantes :

- chocs septiques non documentés,
- chez les sujets à risque de comorbidités importantes, de neutropénie fébrile uniquement si sepsis sévère, chez les nouveaux nés ou mucoviscidose,
- les traitements probabilistes des infections à risque comme les infections nosocomiales tardives, les infections sur le corps étranger ou l'endocardite avant l'identification bactérienne,
- les infections documentées ou suspectées à *Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries sécrétrices d'une céphalosporinase, *acinetobacter spp*, entérocoques, streptocoques du groupe B, endocardite à Cocci à gram positif et *Bartonella spp*,
- listériose et méningite à *Listeria monocytogenes*.

Dans tous les cas, le choix de l'aminoside doit prendre en compte l'espèce bactérienne identifiée ou suspectée et les propriétés microbiologiques propres à chaque molécule[14].

L'utilisation en monothérapie des aminoglycosides est rare en dehors de certaines infections urinaires. Les aminosides sont souvent prescrits en association avec les β -lactamines et glycopeptides au premier jour du traitement, dans le but de pouvoir obtenir une synergie bactéricide, de prévenir l'émergence de germes résistants et élargir leur spectre d'activité thérapeutique. Cependant, l'intérêt d'une telle association reste à discuter. En effet, Selon les résultats de la méta-analyse, l'association n'a montré aucun bénéfice clinique en termes de mortalité, de durée d'hospitalisation et de la guérison mais surexpose à un risque de néphrotoxicité. L'analyse en sous-groupe a toutefois mis en évidence l'avantage apporté par l'association sur la monothérapie par les bêtalactamines à large spectre sur le bénéfice clinique dans les sepsis sévères[15].

1.10.3 Indications particulières

Les aminosides peuvent être utilisés dans les situations suivantes aussi :

- Prévention de la décontamination du tube digestif avant une chirurgie colique par voie orale,
- Prévention de cirrhose avec encéphalopathie hépatique par voie orale,
- prévention de l'endocardite infectieuse, en association avec l'amoxicilline ou la vancomycine, chez les cardiaques à haut risque (prothèses valvulaires) par voie parentérale,
- par voie locale dans la prévention des infections aux staphylocoques en chirurgie orthopédique par l'incorporation de la gentamicine au ciment acrylique,
- la streptomycine aux infections à *Mycobacterium tuberculosis* (la tuberculose résistante aux autres traitements antituberculeux) et aux certaines endocardites streptococciques,
- l'amikacine est aussi utilisée contre les infections aux *mycobactérioses* atypiques et aux nocardioses (une infection causée par un bacille à gram positif du genre *nocardia*),
- la spectinomycine pour la gonococcie aigue.

Dans la plupart des cas, les aminosides sont prescrits seulement :

- au début du traitement, quand l'inoculum bactérien est potentiellement élevé et lorsqu'il existe des incertitudes sur l'efficacité du traitement,
- pour une durée de traitement soit inférieure ou égale à 5 jours, puisque leur activité bactéricide/toxicité est corrélée à la durée de traitement.

1.11 Les contre-indications des aminosides

Compte tenu de leur index thérapeutique (néphrotoxicité et ototoxicité) les aminosides sont contre-indiqués dans les situations suivantes :

- ✓ L'association de deux aminosides,
- ✓ allergies aux aminosides mais reste un phénomène rare,
- ✓ myasthénie par un blocage neuromusculaire,
- ✓ grossesse et allaitement surtout la streptomycine et la kanamycine,
- ✓ insuffisance rénale il y a le risque d'accumulation des aminosides dans le cortex rénal donc nécessite une adaptation de la posologie,
- ✓ L'administration par voie auriculaire en raison du risque d'ototoxicité,
- ✓ hypoacousie préexistante,
- ✓ insuffisance hépatique surtout la tobramycine doit être évitée,
- ✓ Chez le nouveau-né,
- ✓ Les infections aux bactéries anaérobies,
- ✓ Les aminosides ne sont pas utiles dans les infections aux salmonella car ils ne diffusent pas dans les tissus lymphatiques.

2 Les problématiques des aminosides

2.1 Le risque iatrogène[16]

Au moment où les traitements médicamenteux entraînent des effets indésirables, des réactions, des événements ou des accidents, ils sont dits iatrogènes, non seulement en raison des effets spécifiques des médicaments impliqués, mais aussi en raison du contexte et de la manière dont ils ont été utilisés. Il n'y a pas l'usage de médicament sans risque.

Le risque iatrogène médicamenteux dans la population représente un problème majeur de santé publique. Sa réalité est reconnue et confirmée par des études épidémiologiques comme un phénomène important, notamment comme source d'hospitalisation et de mortalité. Elle est bien connue par des pharmaciens depuis de nombreuses années, Les pouvoirs publics français en ont tenu compte en 2004.

Le rôle du pharmacien d'officine dans le bon usage du médicament et la lutte contre l'iatrogénie en soins de premier recours a été largement souligné par les différentes instances de santé[17].

2.1.1 Définition d'une iatrogénie médicamenteuse

Le terme « iatrogénie » provient du grec iatros = médecin et génos signifie l'origine, cause. Par suite, au sens littéraire, il signifie donc : « qui est provoqué par le médecin ».[18]

L'OMS (1969) définit l'iatrogénie médicamenteuse comme « tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament, survenant à des doses normalement utilisées chez l'homme, à des fins prophylactiques, thérapeutiques et diagnostiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques ». L'intoxication volontaire ou accidentelle de même que l'abus d'un médicament ne font pas partir de la définition.

Par extension, l'iatrogénie médicamenteuse désigne l'ensemble des manifestations cliniques indésirables résultant de l'administration d'un ou plusieurs médicaments dans un cadre d'utilisation normale, dans un contexte d'interactions médicamenteuses, d'intoxication ou surdosage et/ou pharmacodépendance[19]. Elle inclut les effets indésirables d'un médicament (EI), les erreurs médicamenteuses (EM) ainsi que les événements indésirables médicamenteux (EIM).

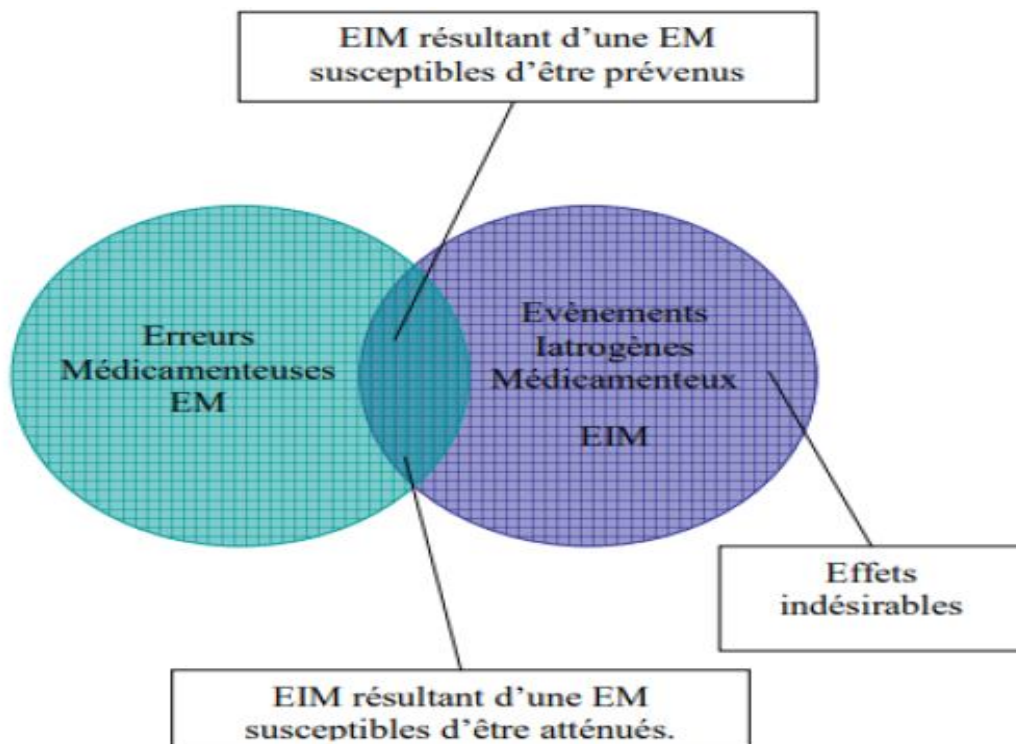


Figure 5: relations entre les effets iatrogènes médicamenteux, erreurs médicamenteuses et effets indésirables[18]

2.1.2 Effet indésirable d'un médicament (EI)

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), un effet indésirable est défini comme une réaction nocive et non voulue à un médicament, survenant à des doses normalement utilisées chez l'homme pour la prévention, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la correction, la restauration ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament[20] [21].

Les effets indésirables médicamenteux peuvent être classés comme graves ou inattendus.

L'Effet indésirable grave est un effet indésirable mortel ou peut mettre la vie en danger, ou entraîner une invalidité ou une incapacité grave ou à long terme, ou entraîner ou prolonger une hospitalisation, ou se manifester par des anomalies congénitales ou des malformations[22] [21].

L'Effet indésirable inopiné ou inattendu est un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne sont pas mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit d'après l'article R. 5121_153 du code de la santé publique[21].

2.1.3 Erreurs médicamenteuses (EM)

L'erreur médicamenteuse est un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient[23].

L'erreur médicamenteuse est l'oubli ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient et Par définition, elle peut être évitée parce qu'elle montre ce qui doit être fait et ce qu'il ne faut pas faire lors de la prise en charge thérapeutique du patient[21].

2.1.4 Evènement indésirable médicamenteux(EIM)

Evènement indésirable médicamenteux résulte lors d'utilisation d'un médicament ou de l'intervention d'un professionnel de santé à un médicament et qui aboutit à l'apparition d'un dégât chez le patient en lien avec sa prise en charge médicamenteuse.

Elle peut être causée par la mauvaise organisation de la chaîne de soins, le manque d'information suffisante envers les patients, la polymédication ou conditionnement inadapté du médicament.

2.2 Effets indésirables des aminosides

La toxicité des aminoglycosides est principalement rénale, l'auditive et vestibulaire. Les risques de toxicité existent chez tous les sujets et augmentent chez les sujets qui ont l'insuffisance rénale. Cependant, le risque de survenue de toxicité rénale est indépendante de la concentration plasmatique obtenue au pic (Cmax) et concernant pour les toxicités auditives et vestibulaires, les données ne montrent pas l'existence d'une corrélation avec la Cmax (concentration maximale)[24].

En revanche, les risques de voir survenir une toxicité rénale, auditive et/ou vestibulaire augmentent avec la durée de traitement et la modalité d'administration, cependant ces effets se remarquent pour une durée de traitement au-delà de cinq à sept jours[25].

2.2.1 La toxicité rénale

2.2.1.1 Incidence

L'incidence de la toxicité rénale (néphrotoxicité) des aminosides a été estimée à 10% dans les années 1980.

De nos jours, elle est probablement diminuée par une meilleure connaissance de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces molécules et les facteurs de risque associés.

L'aminoside le plus néphrotoxique c'est la gentamicine et le moins néphrotoxique est l'amikacine.

2.2.1.2 Physiopathologie

Après administration parentérale, les aminosides sont presque totalement éliminés par les reins sous forme inchangés par la filtration glomérulaire.

La néphrotoxicité des aminosides est liée à l'accumulation des aminosides dans les cellules du tube contourné proximal rénal après filtration glomérulaire[26].

Les aminosides se fixent dans un premier temps sur les récepteurs membranaires phospholipidiques (les phospholipides acides et notamment la phosphatidylsérine) de la bordure en brosse de l'épithélium proximal tubulaire, ils sont ensuite internalisés dans les endosomes puis dans les lysosomes par le récepteur multi ligand megalin/cubilin. La mégaline est un récepteur endocytaire saturable, exprimé sur la surface apicale de l'épithélium tubulaire proximal et impliquée dans l'absorption rénale des aminosides. Après plusieurs études, elle est montrée comme la seule voie majeure d'accumulation rénale des aminosides.

Ils s'accumulent dans les lysosomes, l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique[27].

Entre le premier et le sixième jour, il apparaît une altération progressive des fonctions lysosomiales, avec lyse et relargage d'enzymes dans le cytoplasme, la fixation aux phospholipides et l'inhibition des phospholipases entraînent une accumulation de phospholipides[28].

A partir du septième jour, on observe une dégénérescence et une nécrose des cellules tubulaires entraînant une diminution du débit de filtration glomérulaire. Secondairement, il existe une régénération tubulaire expliquant que la toxicité rénale des aminosides est réversible.

La toxicité rénale des aminosides est cumulative et dépend du duré de traitement, de la dose et du nombre d'injections par jour.

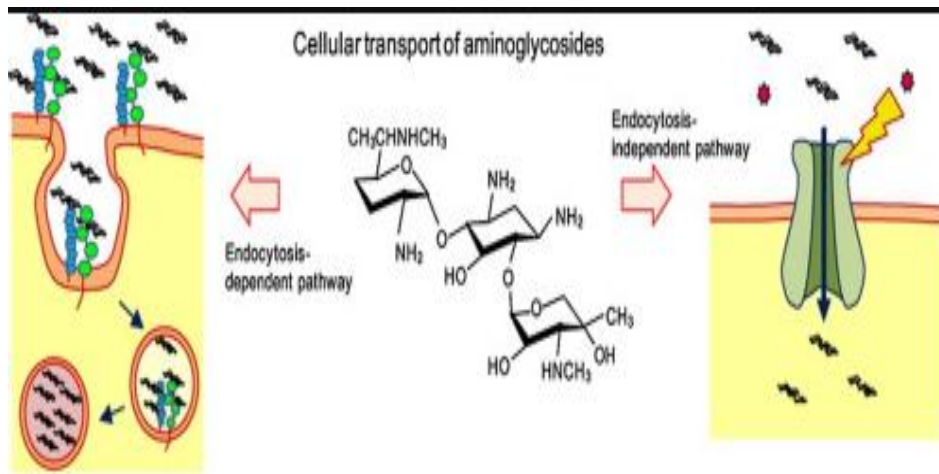


Figure 6: entrée des aminosides dans les cellules épithéliales tubulaires rénales via des voies dépendantes et indépendantes de l'endocytose[29]

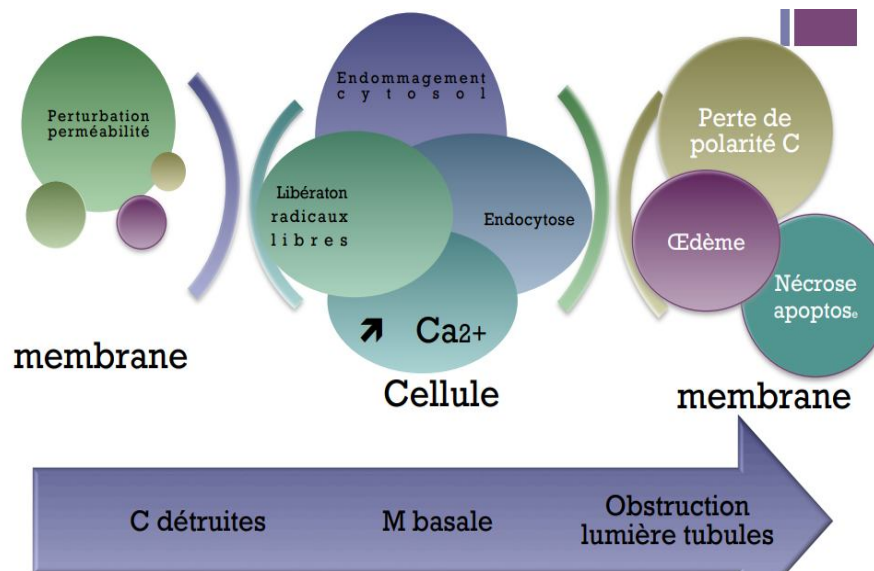


Figure 7: mécanisme de toxicité tubulaire[30]

2.2.1.3 Présentation clinique

Son apparition est particulièrement insidieuse. Initialement, une polyurie peut être constatée de façon inconstante.

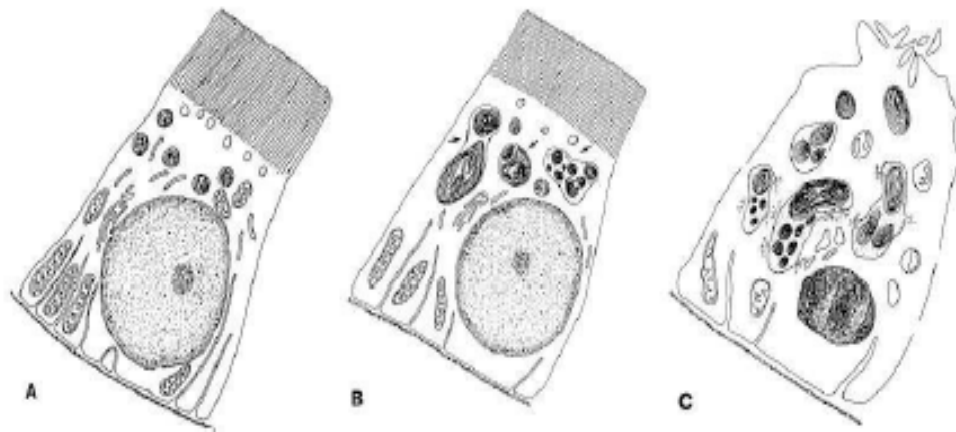
La polyurie peut évoluer vers une insuffisance rénale oligoanurique dans de rares cas et en fait, bien souvent devant l'élévation de la créatinine sanguine que l'on découvre l'atteinte rénale[2].

L'augmentation de la créatinine apparaît entre le 5ème et le 8ème jour de traitement, ou on peut dépister une faible protéinurie souvent de type tubulaire et accompagnée parfois d'une leucocyturie.

On remarque aussi l'augmentation de certaines enzymes urinaires traduisant l'atteinte préférentielle de la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales[31]. Ces enzymes sont l'alanine aminopeptidase, la N-acetyl- β -D-glucosaminidase et β 2-microglobuline.

La diminution de la réabsorption tubulaire de la β 2 micro-globuline est aussi constatée. L'augmentation rapide de l'urée et de la créatinine sanguines traduit la chute de la filtration glomérulaire.

Ils provoquent une nécrose tubulaire, qui est limitée aux tubes contournés proximaux et avec un microscope électronique on constate qu'il y'a une augmentation du nombre et de la taille des lysosomes contenant des phospholipides appelés corps myéloïdes. Mais ces anomalies ne sont pas spécifiques de la toxicité des aminosides, peuvent aussi se voir dans les autres tissus et avec les autres toxiques. Au stade plus avancé de la maladie, on remarque un gonflement des mitochondries et une diminution ou une perte de la bordure en brosse des cellules épithéliales proximales. Au microscope optique, on constate que les tubes contournés ont perdu leur bordure en brosse, l'épithélium tubulaire est en partie nécrosé et les lumières de certains tubes sont également élargis (cf. figures 8).



Figures 8: principales modifications induites par les aminosides dans les cellules du tube contourné proximal du rein d'après les travaux de Chandrakanth et al[32].

L'évolution est généralement favorable après arrêt du traitement et conduisant à une guérison spontanée sans conséquences histologiques ou fonctionnelles puisque les membranes basales tubulaires persistent et la régénération cellulaire commence tôt, vers le 10 à 12^{ème} jour après arrêt de toxique.

2.2.1.4 Facteurs favorisants

Excepté des patients en sepsis grave, la toxicité rénale des aminosides est favorisée par de nombreux facteurs de risque constitutionnels, métaboliques, cliniques et les iatrogéniques imposés aux patients[2] :

- ✓ Insuffisance rénale préexistante ;
- ✓ Désordres acidobasiques (acidose) ;
- ✓ Désordres hydroélectrolytiques (hypovolémie, hyponatrémie, hypokaliémie) ;
- ✓ Duré du Traitement prolongé plus de 5 jours ;
- ✓ Association de médicaments néphrotoxiques (certaines céphalosporines, la colistine ou la vancomycine) ;
- ✓ Dose non adaptée au débit de filtration glomérulaire (DFG) ;
- ✓ La vitesse d'administration et exposition répétée ;

- ✓ Administrations rapprochées dans le temps ;
- ✓ L'âge du patient ;
- ✓ Comorbidités (diabète, insuffisance cardiaque, myélome...) ;
- ✓ chocs septiques ou la transplantation rénale.

2.2.1.5 Surveillance

Le respect des doses quotidiennes recommandées pour le traitement des infections graves et la réduction de la durée du traitement sont les facteurs importants et permet de diminuer la fréquence de la néphrotoxicité des aminosides.

Le mode d'administration doit être pris en considération, car l'administration en une seule injection intraveineuse (IV) par jour permet, d'une part d'obtenir une bonne efficacité thérapeutique par l'obtention de pics sanguins suffisants avec une bactéricidie maximale et une bonne diffusion tissulaire avec un effet post-antibiotique prolongé et d'autre part une bonne tolérance rénale.

Pour mieux surveiller la toxicité rénale des aminosides, il apparait possible de recommander les règles suivantes :

Chez le patient à fonction rénale normale, les doses journalières unitaires pour la gentamicine et la tobramycine sont de 3mg/kg, pour la Netilmicine est de 4mg/kg et pour l'amikacine est de 15mg/kg et les dosages sériques des aminosides sont effectués une heure après l'injection intramusculaire ou dans les 30 minutes qui suivent une perfusion intraveineuse.

Chez les sujets qui ont une insuffisance rénale, la posologie sera adaptée en fonction de la créatinémie ou bien de la clairance de la créatinine et deux types d'adaptations posologiques sont proposés, soit on peut maintenir la même dose unitaire et allonger l'intervalle entre les injections (d'après le tableau 3) soit on réduit les posologies unitaires et de garder le même intervalle administration.

Tableau 3: adaptation de la durée de l'intervalle d'administration en fonction de la clairance de la créatinine[33]

Durée de l'intervalle (h)	Clairance de la créatininémie (mL/min)
24	> 60
36	40 - 59
48	20 - 39
>48 (contrôle des taux sériques)	< 20

Tableau 4: les circonstances rendant particulièrement souhaitables les dosages des aminosides[33]

<p>Patients à fonction rénale perturbée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuffisance rénale aiguë ou chronique - immaturité rénale (nouveau-né, prématuré) <p>Durée de traitement prolongée au-delà de 7 jours</p> <ul style="list-style-type: none"> - exemple : endocardites <p>Patients dont l'état hémodynamique est précaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - exemple : choc septique <p>Perturbations des compartiments liquidiens de l'organisme</p> <ul style="list-style-type: none"> - exemple : déshydratation, épanchements

2.2.2 Toxicité cochléovestibulaire

2.2.2.1 Incidence

L'incidence de l'ototoxicité des aminosides varie selon les molécules et est de 3 à 14 % pour l'atteinte cochléaire et de 1 à 14 % pour l'atteinte vestibulaire.

La nétilmicine semblait être à la fois la moins cochléo- et vestibulotoxique[34].

2.2.2.2 Physiopathologie

La physiopathologie de la toxicité cochléovestibulaire est attribuée à des lésions irréversibles des aminosides aux cellules sensorielles ciliées de l'oreille interne[35].

La survenue de ces accidents toxiques semble corrélée aux concentrations d'aminosides atteintes dans le liquide labyrinthique (endolymphe, périlymphe), où s'accumule l'antibiotique[2].

Les données de la littérature montrent que l'entrer des aminoglycosides dans les cellules de l'oreille interne est dose-dépendante, mais saturable. De ce fait, une administration discontinue entraînant un pic sérique élevé mais bref, pourrait être moins toxique qu'une administration continue ou répétée pour une même posologie quotidienne[36].

La liaison de l'antibiotique aux glycosaminoglycanes acides dans la strie vasculaire et l'interférence du médicament avec le métabolisme des phosphoinositides dans les cellules ciliées semblent avoir une importance majeure dans l'ototoxicité.

2.2.2.3 Présentation clinique

L'atteinte vestibulaire précède souvent l'atteinte cochléaire et se manifeste par des vertiges, une ataxie ou un nystagmus (oscillation rythmique involontaire de l'un ou des deux yeux), le plus souvent régressifs ou au moins compensés.

L'atteinte cochléaire commence par des acouphènes puis par des pertes auditives débutant par les hautes fréquences puis les fréquences conventionnelles, entraînant une surdité de perception uni- ou bilatérale irréversible.

Le diagnostic de troubles précoces infracliniques par un audiogramme conventionnel, l'étude de potentiels évoqués auditifs, l'électronystagmometrie et par une audiométrie de haute fréquence.

2.2.2.4 Facteurs favorisants

L'ototoxicité des aminosides est observée en cas d'associations avec les facteurs de risque suivants :

- Doses quotidiennes plus élevées ;
- Traitement au-delà de 5 jours ;
- Traitement antérieur par un aminoside ;
- Administration avec d'autres molécules ototoxiques ;
- Insuffisance rénale et atteinte auditive antérieure.

2.2.2.5 Surveillance

Le respect des doses quotidiennes recommandées pour le traitement des infections graves et la réduction de la durée du traitement sont les facteurs importants et permet de diminuer la fréquence de l'ototoxicité et de la néphrotoxicité des aminosides.

La surveillance de l'ototoxicité de ces molécules peut se faire à l'aide d'audiogrammes et de potentiels évoqués auditifs.

2.2.3 Toxicité musculaire

La toxicité neuromusculaire est un effet indésirable rare mais potentiellement grave des aminosides. Cet effet indésirable a été observé le plus généralement lors d'irrigation péritonéale avec une solution de néomycine[37], [38].

Les données de la littérature montrent qu'il n'y a aucun risque accru de la toxicité neuromusculaire si les aminosides sont administrés sur le principe de dose unique journalière[39].

Par conséquent, il semble raisonnable de considérer la balance bénéfique/risque avant d'utiliser les aminosides chez les patients recevant des médicaments exerçant déjà des effets bloquants neuromusculaires ou chez les patients atteints de troubles neuromusculaires tels que la myasthénie grave[40].

2.2.4 Les effets rares

- Les rashes allergiques sont des effets indésirables exceptionnels des aminosides
- Les troubles hématologiques tels que la leucopénie et thrombopénie
- Les modifications des marqueurs biologiques hépatiques.

2.3 Interactions médicamenteuses

2.3.1 Définition

L'interaction médicamenteuse est la modification qualitative ou quantitative des effets dues à une utilisation récente ou concomitante d'un ou de plusieurs autres médicaments : interaction médicament-médicament, à l'ingestion d'aliments : interaction médicament-aliment ou à l'ingestion de compléments alimentaires : interaction médicament-complément alimentaire.

Pour qu'elle soit retenue, elle doit avoir une traduction clinique significative, décrite ou potentiellement grave[41]. Elle est susceptible de provoquer ou de majorer des effets indésirables ou d'entraîner par réduction de l'activité et une moindre efficacité des traitements[41].

Elle représente un véritable problème de santé publique. En France, 2 à 30% des hospitalisations sont à l'origine des interactions médicamenteuses.

Les interactions médicamenteuses reposent sur deux principaux mécanismes :

- ✓ Dans les interactions pharmacodynamiques, un médicament modifie la sensibilité ou la réponse tissulaire d'un autre médicament en déclenchant un effet identique (agoniste) ou un effet inhibiteur (antagoniste) et Ces effets apparaissent habituellement au niveau du récepteur, mais peuvent également être au niveau intracellulaire[42].

- ✓ Dans les interactions pharmacocinétiques, un médicament modifie plus souvent l'absorption, la distribution, la liaison aux protéines, le métabolisme ou l'élimination d'un autre médicament[42]. Ainsi la quantité et la persistance du médicament disponible au niveau des récepteurs sont modifiées[42]. Elles modifient l'amplitude et la durée de l'effet, mais pas sa nature. ce sont des interactions plus souvent prévisibles en se fondant sur les caractéristiques de chacun des médicaments ou bien elles sont détectées en dosant les concentrations du médicament ou en surveillant les signes cliniques[42].

2.3.2 Associations médicamenteuses permises

L'association d'un aminoside se révèle synergique avec :

- Une β -lactamine ;
- Teicoplanine ;
- Fluoroquinolones ;
- Rifampicine ;
- Fosfomycine ;
- Acide fusidique.

L'association avec un autre antibiotique est la règle. Elle permet une activité synergique, l'élargissement du spectre ou la prévention de mutants résistants.

Cependant, l'avantage réel d'une telle associations est difficile à mettre en évidence en clinique, à cause de l'existence de nombreux facteurs confondants : variabilité du terrain, niveau des défenses immunitaires, gravité du tableau clinique, germes en cause, modalités de prescription du traitement (en particulier des aminosides)[43]. L'association avec une bêtalactamine, les aminosides diminuent rapidement la densité bactérienne et rendent possible le passage à une monothérapie par la seule bêtalactamine[44]. Les écarts qui existent entre les résultats in vitro et certains résultats cliniques sont en partie liés à des différences de paramètres pharmacocinétiques entre les deux familles d'antibiotiques, notamment en ce qui concerne la diffusion, qui peut conduire à une monothérapie sur certains sites d'infection. Ces

différences, en particulier dans la flore digestive, peuvent être une des raisons du manque de preuves cliniques formelles que les associations réduisent le risque de développer une résistance.

Dans l'infection à *Listeria*, l'aminopénicilline seule n'a pas d'activité bactéricide, mais en association avec la gentamicine (ou la nétilmicine), une synergie bactéricide peut être obtenue. L'infection à entérocoques est synergique avec l'aminopénicilline si la résistance aux aminoglycosides est faible (en particulier la gentamicine et la nétilmicine). Le même type d'effet a été observé pour une proportion comparable de souches de streptocoques viridans et de souches de streptocoques du groupe B.

Le risque de sélection de souches résistantes est particulièrement élevé avec certains antibiotiques comme la rifampicine, les fluoroquinolones, l'acide fusidique, la fosfomycine et avec certaines bactéries comme *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp, les staphylocoques méti-R et *Entérobacter* spp. Ces situations obligent à recommander une association avec un aminoside afin de diminuer l'émergence de souches résistantes.

Tableau 5: l'intérêt de l'association

Exemple d'association	Intérêt de l'association
PénicillinesM + aminoside (5j)	Augmentation la vitesse de l'action bactéricide
Streptomycine, amikacine + isoniazide, rifampicine	Traitement de la tuberculose multirésistante
Aminoside + pénicilline	Élargissement du spectre vers les <i>Pseudomonas</i>

2.3.3 Associations contre-indiquées

Tableau 6: interaction des aminosides avec les molécules dans une association contre-indiquée[45]

MEDICAMENT	INTERACTION
Diurétique : Furosémide, Amphotécine B	potentialisation de la néphrotoxicité par déshydratation et augmentation de l'accumulation
Anti-infectieux néphrotoxiques: vancomycine ,sulfamides Polymixine	toxicité similaire
anesthésiques généraux et myorelaxants,	Augmentation de l'effet curarisant
un autre inhibiteur de la synthèse protéique bactérienne : chloramphénicol...	Effet de compétition et diminution de l'activité antibactérienne
Anticancéreux: le cisplatine	Ototoxicité et néphrotoxicité additive
- AINS : L'aspirine a forte dose	Ototoxicité

2.3.4 Associations déconseillées

L'association de nétilmicine avec les polymyxines par voie parentérale augmente le risque de la toxicité rénale par l'addition de leurs effets donc, elle est déconseillée.

Les aminosides (la gentamicine et l'amikacine) utilisés à forte dose peuvent diminuer la libération d'acétylcholine au niveau des plaques motrices et ainsi potentialiser l'effet de la toxine botulique, cette association est déconseillée.

2.3.5 Associations à prendre en compte

Tableau 7: L'association à prendre en compte des aminosides[45]

MEDICAMENT	INTERACTION
Ciclosporine,tacrolimus, sirolimus	Augmentation de la créatinémie+importante que sous immunodépresseur seul (synergie des effets néphrotoxique des 2 substances)
Organoplatine (carboplatine à dose élevées , cisplatine,oxaliplatine /extrapolation)	Addition des effets néphro et ototoxique notamment en cas d'insuffisance rénale

2.3.6 Associations nécessitant des précautions

Tableau 8: Interactions médicamenteuses nécessitant des précautions des aminosides[45]

MEDICAMENT	INTERACTION
céfalotine	Augmentation de la néphrotoxicité → surveillance rénale
curare	Potentialisation des curares lorsque l'ATB est administré par voie parentérale et /ou péritonéale , avant , pendant , après l'agent curarisant →surveiller le degré de curarisation en fin d'anesthésie

3 Gestion de la toxicité des aminosides

Les aminosides sont des antibiotiques exerçant une activité bactéricide contre les bactéries à Gram négatif dans les infections sévères. L'activité bactéricide de ces antibiotiques est concentration dépendante et la bactéricidie est proportionnelle aux concentrations sériques.

Cette famille d'antibiotique est marquée par un effet post-antibiotique prolongé, qui se définit comme la suppression de la croissance bactérienne même après la réduction de la concentration sérique en dessous de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Ils sont souvent utilisés en association dans le but de rechercher un effet synergique ou élargissement de leur spectre d'activité. Mais la tare familiale de ces molécules est caractérisée par une néphrotoxicité, une ototoxicité et un blocage neuromusculaire. Cependant, pour gérer ces problèmes nous devons connaître leurs modalités d'administration, les schémas posologiques, les durées du traitement, la sécurité d'emploi, les dosages plasmatiques et les modalités thérapeutiques selon le terrain.

3.1 Modalités d'administration

Dose unique journalière (DUJ) :

D'après les caractéristiques de la bactéricidie et les paramètres de pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (Pk/Pd), les aminosides doivent être utilisés en dose unique journalière (DUJ) (prescription de la totalité de la posologie journalière en une seule injection)[2]. Toutes les études pharmaco cliniques ont montré que l'obtention d'une efficacité maximale des aminoglycosides AG reposait sur l'utilisation d'une DUJ, même si elles ont été réalisées dans un contexte d'association, en général avec des β lactamines[46].

Les avantages de la DUJ sont de[2], [24] :

- permettre une optimisation des paramètres Pk/Pd ($C_{max}/CMI \geq 8$ à 10), avec une bactéricidie rapide et intense qui permet de réduire rapidement l'inoculum bactérien[47]. seule la dose unique journalière permettra d'atteindre les objectifs Pk/Pd sur de nombreuses souches bactériennes, en particulier *Pseudomonas aeruginosa*,

- Favoriser les passages des aminosides dans certains tissus (parenchyme pulmonaire) en raison de gradients de concentration plasma/tissus plus élevés,
- posséder une efficacité clinique au moins même à une administration répartie en plusieurs injections quotidiennes,
- saturer la megaline (protéine de transport des aminosides), donc la toxicité rénale et auditive comparables, voire même inférieures,
- diminuer les risques d'apparition de mutants résistants aux aminosides.

Entre 1994 à 1997, neuf (9) études méta analyses réalisés donnent des résultats microbiologiques et cliniques très favorable en faveur de la DUJ et aucune de ces études ne soutient le concept de fractionnement journalier de la posologie, même chez les patients immunodéprimés[48], [49].

Toutes ces études méta-analyses montrent également une tendance à la diminution de la néphrotoxicité avec la dose unique journalière (DUJ)[50]. Cela est lié aux concentrations circulantes très élevées obtenues en DUJ et qui sont responsables de la saturation de la mégaline (la protéine de transport des aminosides intracellulaire)[49], [51].

Les aminosides continueront de s'accumuler après chaque dose dans les reins, mais le seuil toxique n'atteindra que trois à quatre jours plus tard puisque la bordure en brosse de l'épithélium tubulaire proximal rénal sur laquelle les aminosides se fixent est saturable[52], [53].

Avec pas plus de 5 jours de traitement DUJ, la gentamicine est considérée Plus néphrotoxique, aussi bien toléré que la nétilmicine[54]. Cependant chaque aminoside possède une néphrotoxicité potentielle, mais la toxicité rénale de la gentamicine et de la tobramycine semble supérieure à celle de la nétilmicine et très supérieure à la toxicité rénale de l'amikacine, même si les modalités d'utilisation sont optimales[55].

Pourtant les trois autres études méta-analyses réalisés par Barza M et Ali MZ montrent que la dose unique journalière ne réduit pas la toxicité rénale des aminosides et on devrait considérer des sous-groupes[56], [57]. La DUJ n'influence pas la toxicité rénale des patients ayant une endocardite, des patients en neutropénie fébrile ou des patients ayant une fonction

rénale précédemment altérée[58]–[60]. Pour les endocardites, la dose journalière est répartie entre 2 à 3 administrations par jour, sauf pour les endocardites à streptocoques qui recommandent la dose unique journalière et à entérocoques, la DUJ peut être envisagé.

En pédiatrie une attention particulière doit être portée sur la dilution et sur la quantité d'administration.

Aucune étude méta-analyse ne peut donner une conclusion quant à l'influence de la dose unique journalière sur la toxicité cochléaire et aussi sur la toxicité vestibulaire.

Voie d'administration :

Les aminoglycosides doivent être administrés par voie intraveineuse, en perfusion de 30 minutes, dilué dans du sérum glucosé à 5 % ou du sérum salé à 0,9 % sans autre substance associée. L'injection par voie intramusculaire ou sous-cutanée est possible, mais doit être évitée, car la résorption est plus lente et irrégulière, entraînant des risques d'inefficacité et de toxicité, voire de nécrose cutanée.

Les aminosides peuvent être utilisée sous forme des aérosols (tobramycine) dans les infections respiratoires à germes multi résistants, mais cette voie n'a pas fait la preuve de son efficacité et doit être réservée à des cas très particuliers, comme la mucoviscidose, où la prescription d'aminosides par voie systémique de manière répétée entraînerait des effets indésirables majeurs.

Les voies intraventriculaire et intrathécale peuvent être utilisées dans certaines infections neuro-méningées.

Ils peuvent aussi être utilisés sous forme des collyres ou pommades ophtalmiques et gouttes auriculaires.

Les différents types d'administration et de monitoring en fonction des différents sites d'infection ne font l'objet d'aucune étude[61], [62].

3.2 Schémas posologiques

Les schémas posologies des aminoglycosides sont variables en fonction de la gravité du tableau clinique, du terrain, de la bactérie identifiée ou suspectée, et de la durée du

traitement[63] :

- la gentamicine et la tobramycine: 3 à 8 mg/kg/jour;
- La nétilmicine: 4 à 8 mg/kg/jour;
- L'amikacine: 15 à 30 mg/kg/jour ;
- Streptomycine : 1 à 1,5 g/24h.

Les origines de modifications de paramètres pharmacocinétiques des aminosides sont le sepsis sévère ou le choc septique, la ventilation mécanique, la dysfonction rénale, la présence d'œdème et/ou d'une hypoalbuminémie, une altération de la circulation sanguine, l'existence d'interactions médicamenteuses ou d'inductions enzymatiques, ils entraînent un risque de sous-dosage par augmentation du volume de distribution (Vd) (cf. figure 9) et/ou diminution de la diffusion tissulaire[8]. Ces modifications sont fréquentes chez les patients les plus sévères, en réanimation, en hématologie, ou chez les polytraumatisés ou les brûlés[64].

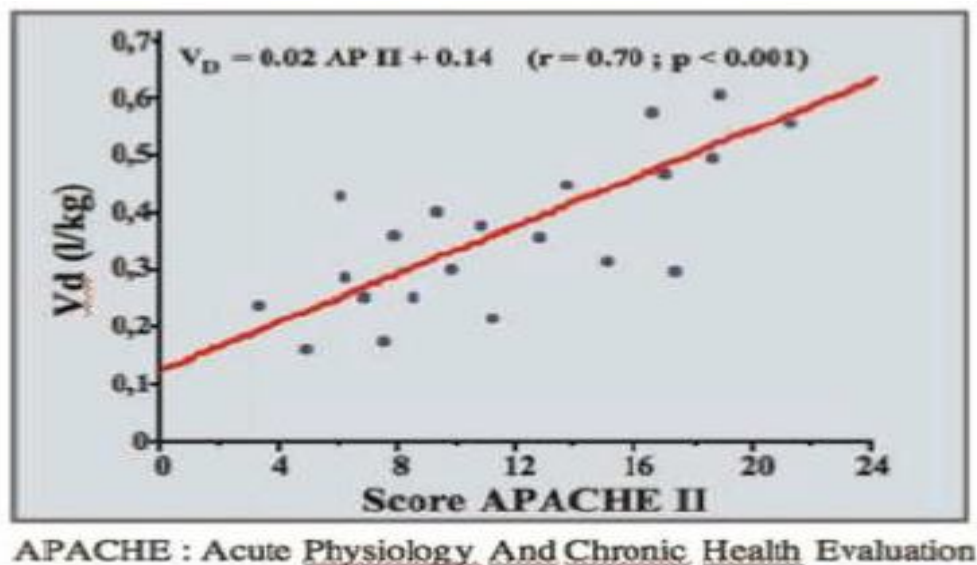


Figure 9: volume de distribution (vd) par rapport à la sévérité chez les patients septiques d'après Marik 1993[65].

En plus, dans ces situations, le risque d'infection avec des souches à sensibilité réduite est également élevé, il est également important de prendre en considération les concentrations critiques (cf. Tableau 9), surtout en début de traitement où les germes responsables et a

fortiori leurs CMI sont inconnues. Dans ces situations, pour avoir un maximum de chance d'éviter un sous-dosage et d'atteindre un ratio Cmax/CMI supérieur à 8 à 10, il est conseillé d'utiliser les posologies les plus élevées[46], [66], [67].

Tableau 9: CMI critique des aminosides (en mg/l)[2]

	Gentamicine/netilmicine/ Tobramycine	Amikacine
Staphylocoques	S si CMI < 1 R si CMI > 1	S si CMI < 4 R si CMI > 8
Entérobactéries	S si CMI < 2 R si CMI > 4	S si CMI < 4 R si CMI > 8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter baumannii</i>	S si CMI < 2 R si CMI > 4	S si CMI < 4 R si CMI > 8
S : sensible ; R : résistant		

En général, le 5mg/kg/jour de gentamicine et de tobramycine et le 15 mg/kg/jour d'amikacine permettront d'atteindre les objectifs cités ci-dessus[61].

Dans les infections hospitalières avec lesquelles on retrouve une plus grande proportion de bactéries multi résistantes et dans toutes les situations sévères ou il existe un risque d'augmentation du volume de distribution et ou un risque d'infection avec une souche ayant une concentration maximale inhibitrice (CMI) élevé, il est recommandé d'utiliser les posologies les plus élevés et surtout en début du traitement :

- **7 mg/kg/jour pour la gentamicine ou la tobramycine**[25], [68], [69] ;
- **20-25 mg/kg/jour pour l'amikacine voir plus**[70].

Ces posologies ne sont pas recommandées chez les patients ayant déjà une altération de la fonction rénale et en ce jour il n'existe aucune étude intéressante sur ce sous-groupe et à l'effet potentiellement toxique de telles doses d'aminoglycosides.

En pratique, une seule injection en dose unique journalière (DUJ) adaptée en fonction du site de l'infection permet d'atteindre les objectifs pk/pd, surtout si l'infection est due à un bacille à Gram négatif qui a des concentrations minimales inhibitrices (CMI) élevées et la DUJ permet une meilleure efficacité particulièrement dans les infections pulmonaires ou méningées où les aminosides ont une faible pénétration.

Les posologies les moins élevées sont envisagées chez les sujets âgés ayant un risque d'augmentation de la néphrotoxicité associée à des facteurs de risques, infections peu sévères ou dues à des germes dont les CMI aux aminosides sont basses.

Chez les nourrissons et les enfants les schémas posologiques restent les mêmes que chez les adultes et la dose unique journalière (DUJ) reste la règle.

Chez les nouveau-nés et les prématurés les propriétés pharmacocinétiques des aminosides sont affectées par le changement rapide des processus physiologiques durant la vie fœtale. Le volume de distribution des aminosides varie en fonction du poids de naissance et plus le poids est faible, plus le V_d est augmenté. La clairance de la créatinine des aminoglycosides augmente rapidement en fonction de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal. D'après ces informations, l'utilisation des aminosides chez les nouveau-nés et les prématurés nécessite une adaptation permanente de la posologie par une durée de traitement très brève des aminosides et maîtrise du rythme d'administration.

Tableau 10: les exemples des posologies et de rythme d'administration en fonction de l'âge gestationnel pour la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine[14], [71].

Age post-conceptionnel (semaines)	≥ 37	34-36	30-33	< 30
- Gentamicine	5,5 mg/kg	6 mg/kg	6,5 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x T _{1/2} β*)	24 h	24-36 h	36 h	48 h
- Tobramycine	5,5 mg/kg	6 mg/kg	6,5 mg/kg	7 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x T _{1/2} β*)	36 h	48 h	48-60 h	72 h
- Amikacine	27,5 mg/kg	30 mg/kg	32,5 mg/kg	35 mg/kg
Intervalle entre 2 injections (4 x T _{1/2} β*)	24-36 h	36 h	48 h	60 h

* T_{1/2}β peut être calculée : $t_{1/2}\beta \text{ (h)} = 21,832 - 0,397 \times \text{âge gestationnel (semaine)}$

Chez le prématuré, l'intervalle entre 2 injections doit être prolongé dans 2 circonstances à savoir[8] :

- lors d'existence d'un petit poids pour l'âge, qui est responsable de la diminution de la clairance rénale (de l'ordre de 15 à 20 %) ;
- en cas de traitement par un anti-inflammatoire non-stéroïdien (augmentation de t_{1/2} de 30 à 40 %).

Chez les patients atteints de mucoviscidose, les paramètres pharmacocinétiques varient d'un patient à un autre, mais souvent on constate qu'une augmentation du volume de distribution et une réduction de la demi-vie d'élimination, de plus les concentrations minimale inhibitrices (CMI) des aminosides pour l'espèce bactérienne ciblé (généralement les *Pseudomonas aeruginosa*) sont élevées. Devant ces situations les objectifs pk/pd n'atteindront qu'avec des posologies journalières de 10 à 12mg/kg/j de tobramycine ou de 30 à 35 mg/kg/j de l'amikacine.

3.3 Durées du traitement

Il existait une relation entre la durée du traitement, la néphrotoxicité et la toxicité auditive.

Dans la grande majorité des situations, en dehors de cas particuliers comme les endocardites, les infections ostéoarticulaires, les aminosides sont prescrits dans le cadre d'une association et peuvent être arrêtés dès d'obtention des résultats de l'antibiogramme, après 48 à 72 heures de traitement[72]. En l'absence de documentation microbiologique et selon l'évolution clinique, les aminoglycosides peuvent être poursuivis au maximum pour une durée de 5 jours, même chez les patients neutropéniques, en sepsis sévère ou en choc septique. Une durée limitée à 5 jours est considérée comme un bon compromis entre les avantages en termes de bactéricidie et les risques de survenue d'une toxicité rénale ou auditive[25], [61].

Dans les endocardites les durées de traitements recommandées varient en fonction de la bactérie en cause, de l'existence de complications et de la survenue de l'endocardite sur du matériel intracardiaque[73] et les infections ostéoarticulaires sur matériel étranger à *P. aeruginosa*[74].

Dans tous les autres cas d'infections ostéoarticulaires, la prescription d'un aminoside ne doit pas dépasser 5 à 7 jours[75], [76].

3.4 Surveillance du traitement

La surveillance du traitement peut nécessiter une surveillance des concentrations plasmatiques des aminosides. Rigoureusement effectué, ceci s'est avéré efficace quant à la réduction de la toxicité rénale des aminosides[77].

La concentration au pic plasmatique (Cmax) évalue l'efficacité, doit être mesurée 30 minutes après la fin de la perfusion de 30 minutes (l'ensemble des données sur lesquelles sont bâties les recommandations de suivi thérapeutique a été établi dans ces conditions)[78]. Un prélèvement sanguin effectué avec 15 minutes de retard et si l'information n'est pas communiquée au laboratoire, peut faire varier le résultat de 30 à 40 % et peut être à l'origine d'un surdosage[79].

Les recommandations françaises récentes ne prennent en compte le monitoring de C_{max} uniquement qu'après la première administration d'aminoside chez les patients en sepsis sévère[7]. **Cet objectif se révèle être différent en fonction des études et variant de 20-25 mg/litre à 30-40 mg/litre pour la gentamicine, la tobramycine et la nétilmicine et 60 mg/litre pour l'amikacine[80].**

La concentration plasmatique (C_{min}) résiduelle prédit la toxicité. Son contrôle est plus consensuel puisque lié à la toxicité rénale des aminosides[81]. Il est recommandé de contrôler la concentration plasmatique (C_{min}) résiduelle seulement pour un traitement par les aminosides qui durera plus de 5 jours ou chez les patients ayant une altération de la fonction rénale[7]. Ces recommandations ne prennent pas en compte la spécificité des patients en sepsis sévère avec une fonction rénale altérée[2].

L'objectif de la concentration résiduelle varie entre 0,5mg/litre à 1-2 mg/litre pour la gentamicine, la tobramycine ou la nétilmicine et entre 2,5 mg/litre à 5 mg/litre pour l'amikacine[7], [68].

En général, la surveillance des concentrations plasmatiques par un dosage plasmatique ne doit pas être systématique, mais peut être réservée à certaines situations :

- ✓ Si la durée du traitement est inférieur ou égal à 3 jours, aucun dosage plasmatique n'est recommandé chez les personnes pour lesquels aucune modification des propriétés pharmacocinétiques n'est attendue, même en présence d'une insuffisance rénale tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 60 ml/min[2], [63] ;
- ✓ un dosage du pic plasmatique est conseillé après la première administration d'un aminoside chez tous les patients ayant une infection sévère et surtout s'il y a des modifications des propriétés pharmacocinétiques (augmentation du V_d et/ou diminution de la diffusion tissulaire) sont probables : choc septique, brûlés, neutropénie fébrile, patients de réanimation en ventilation mécanique, obésité morbide, polytraumatisés, mucoviscidose[82]. **En dose unique journalière (DUJ), la valeur de la concentration au pic plasmatique (C_{max}) à atteindre doit permettre d'obtenir un ratio C_{max}/CMI supérieur à 8 à 10.** Si l'objectif

de concentration n'est pas atteint, il faut augmenter la posologie de l'injection suivante. Si le traitement sera prolongé au-delà de 5 jours, un nouveau contrôle est conseillé, 48 heures plus tard;

- ✓ le dosage de la concentration résiduelle (24 heures après l'injection) est nécessaire uniquement si la durée de traitement est supérieure à 5 jours (le dosage est effectué au troisième jour de traitement) ou si une insuffisance rénale existe[2]. Ce dosage nécessite d'être répété deux fois par semaine et s'accompagner avec une surveillance de la fonction rénale. Des taux résiduels supérieurs à ceux recommandés (tableau 11) nécessitent de ne pas réinjecter avant que la concentration résiduelle, mesurée par un nouveau dosage, ne soit inférieure au seuil de toxicité[14].

Tableau 11: objectifs de concentrations[14].

	Pic (Cmax) en mg/l	Résiduelle (Cmin) en mg/l
Gentamicine, nétilmicine, tobramycine	30 à 40	< 0,5
Amikacine	60 à 80	< 2,5

Dans ces conditions, la seule façon d'ajuster l'entretien du traitement est de réaliser des dosages répétés de la résiduelle et de ne réinjecter l'aminoside que lorsque le taux est inférieur au seuil de toxicité.

En pédiatrie les aminosides sont souvent utilisés pour le traitement des infections urinaires ou néonatales. Dans le premier cas, la bactérie cible est l'Escherichia coli dont les CMI50 et CMI90 sont basses. Dans le deuxième cas, les bactéries cibles sont le streptocoque B (pour rechercher une synergie) et E. coli[83].

Cependant, les valeurs du pic plasmatique recherchées pour la gentamicine (pour obtenir un ratio Cmax/CMI > 8 à 10) peuvent être inférieures aux valeurs citées ci-dessus (15 à 20 mg/l). En cas du risque d'infections avec un germe dont les CMI sont élevées[14] (P. aeruginosa, Serratia...), surtout à craindre en cas d'infections liées aux soins, pour atteindre un ratio Cmax/CMI ≥ 8 à 10, il faut viser les objectifs de concentrations définis dans le tableau précédant[84].

3.5 Modalités thérapeutiques selon le terrain

Insuffisance rénale :

En cas d'une insuffisance rénale préexistante, qu'elle soit aiguë ou chronique, les aminosides ne seront utilisés que s'ils sont jugés absolument nécessaires[85]. Toutes les alternatives non néphrotoxiques possibles devront être envisagées.

Si un aminoglycoside est néanmoins prescrit, il est indispensable de :

- privilégier le schéma posologique en dose unique journalière ;
- réaliser des dosages plasmatiques (pic et résiduel) dans le but d'ajuster les posologies et les intervalles entre chaque administration ;
- choisir une courte durée de traitement ;
- prendre en considération les autres facteurs de risque favorisant la néphrotoxicité des aminosides ;
- effectuer une surveillance régulière de fonctions rénale et auditive.

Quel que soit le degré d'insuffisance rénale, la posologie de la première injection est identique à celle du sujet avec une fonction rénale normale[86].

Chez les malades sous hémodialyse intermittente et en dialyse péritonéale, il est traditionnellement préférable de faire l'injection et en fonction du degré d'urgence, à la fin de la séance pour que les aminosides ne soient pas éliminés par la dialyse.

Quelle que soit la technique utilisée, chez les patients en épuration extra-rénale continue, la première administration peut se faire à tout moment[86]. **S'il est décidé d'effectuer plusieurs injections**, toutes les réinjections sont administrées avec la même dose que celle de la 1ère injection, sauf si un dosage de la concentration plasmatique du pic montrant la nécessité d'un ajustement de la dose unitaire.

Chez les sujets qui ont une insuffisance rénale sans épuration extra-rénale, aucune réinjection n'est demandée tant que le taux résiduel est supérieur au seuil de toxicité. Si le résultat du dosage de la concentration résiduelle réalisé à la 24ème heure (généralement) est

supérieur au seuil de toxicité, il est nécessaire de le répéter 24 heures plus tard[87]. En l'absence de possibilités de dosages, le moment de la réinjection est déterminé par la valeur de la clairance de la créatinine selon le schéma du Hartford Hospital[47].

Tableau 12: délai de la réinjection des aminosides chez l'insuffisant rénal sans épuration extra-rénale en fonction de la clairance de la créatinine[47].

Clairance de la créatinine (ml/mn)	Délai entre deux injections
90-60	24 heures
60-40	36 heures
40-20	48 heures
< 20	Dosage impératif du taux résiduel

En cas d'hémodialyse intermittente ou la dialyse péritonéale, la concentration résiduelle est mesurée juste avant le début de l'hémodialyse et la réinjection est faite après la fin de la séance d'hémodialyse, uniquement si sa valeur est inférieure au seuil de toxicité. Cependant, en raison des paramètres pharmacologiques des aminosides (bactéricidie « concentration-dépendante », EPA prolongé, objectifs Pk/Pd) et malgré l'absence de données publiées, il semble logique de faire la première injection et les réinjections en fonction des taux résiduels, 2 à 4 heures avant une séance de dialyse[88].

Lors d'une épuration extra-rénale continue, les techniques utilisées, les générateurs, les paramètres d'épuration peuvent être très variables. Dans ces conditions, la seule façon d'ajuster le traitement est de réaliser des dosages répétés de la concentration résiduelle et de ne réinjecter l'aminoside que lorsque le taux résiduel est inférieur au seuil de toxicité[88].

Les injections via un cathéter de dialyse ne sont pas recommandées lors d'infections systémiques chez les patients sous dialyse péritonéale chronique.

Tableau 13: Posologies conseillées des aminosides chez le sujet insuffisant rénal[55].

Dénomination commune internationale	Demi-vie (h)		Clairance de la créatinine (mL · min ⁻¹)	
	État normal	Anurie	30-10	10-0
Amikacine	2-2,5	30-98	7,5 mg · kg ⁻¹ /36-72 h	7,5 mg · kg ⁻¹ /72-96 h
Dibékacine	2,5-3	37-71	1 mg · kg ⁻¹ /24-36 h	1 mg · kg ⁻¹ /48 h
Isépamicine	2	47 ± 12	7,5 mg · kg ⁻¹ /48-72 h	3-6 mg · kg ⁻¹ /72 h
Gentamicine	2-3	30-60	1 mg · kg ⁻¹ /24-36 h	1 mg · kg ⁻¹ /48 h
Nétilmicine	2	30-50	2 mg · kg ⁻¹ /36 h	2 mg · kg ⁻¹ /36-60 h
Sisomicine	2-3	35-65	1 mg · kg ⁻¹ /24-36 h	1 mg · kg ⁻¹ /48 h
Streptomycine	2,5-3	50-110	7,5 mg · kg ⁻¹ /36-48 h	7,5 mg · kg ⁻¹ /72-96 h
Tobramycine	2-3	30-72	1 mg · kg ⁻¹ /24-36 h	1 mg · kg ⁻¹ /48 h

Sujets âgés :

L'élimination des aminosides se fait presque entièrement par clairance rénale.

Le vieillissement de la population, combiné à la fréquence des infections sévères et à l'augmentation de la résistance bactérienne, conduit à généraliser l'utilisation des aminosides chez les patients âgés[89]. Cependant, cette population présente un risque accru de toxicité telle que l'insuffisance rénale[90]. Les conditions physiologiques des patients âgés influencent également la pharmacocinétique des aminosides (PK)[90].

Les aminosides sont souvent utilisés chez les personnes âgées atteintes d'affections altérées et généralement d'une maladie grave. Lors de la prescription des aminosides, il est important d'utiliser la dose la plus élevée et la durée plus courte possible (<3 jours). Limiter la prescription concomitante d'autres médicaments néphrotoxiques pourrait également être pertinent pour prévenir la néphrotoxicité[89]. La surveillance pharmacocinétique est utile pour adapter les schémas posologiques et les intervalles administrations des aminosides en fonction des recommandations de bonnes pratiques, en particulier si le patient présente des facteurs de risque d'insuffisance rénale[89].

Raison pour laquelle, la modalité de prescription des aminosides chez les sujets âgés doit être adaptée à la fonction rénale. Sa surveillance est un prérequis à l'utilisation des aminosides. La fonction rénale peut être sous-estimée par la formule de Cockcroft et Gault et surestimée par la MDRD simplifiée (Modification Diet in Renal Disease)[91]. Aucun schéma posologique en fonction de l'âge n'est justifié, la fonction rénale étant très variable d'un individu à l'autre.

Obésité :

L'obésité est un problème de santé mondial majeur associé à des maladies graves et à une morbidité et une mortalité accrues. Les changements physiologiques de l'obésité affectent de manière significative les caractéristiques pharmacocinétiques des antibiotiques, y compris la distribution, la liaison aux protéines, le métabolisme et l'excrétion rénale. Pour atteindre des niveaux thérapeutiques, certains médicaments nécessitent un ajustement de la dose chez les patients obèses, en particulier en présence d'une maladie grave. Les aminosides agissent en synergie avec d'autres agents antibactériens et sont importants dans le traitement des infections graves. Cependant, étant donné que l'obésité peut affecter de manière significative les taux plasmatiques des aminosides, un ajustement de la dose est nécessaire pour atteindre des taux plasmatiques thérapeutiques en raison de la faible distribution des aminosides dans le tissu adipeux et un suivi thérapeutique médicamenteux est recommandé.

Les aminosides sont de molécules hydrosolubles et se distribuent mal dans les tissus graisseux, le volume de distribution rapporté au poids est diminué chez les sujets obèses. Pour éviter un surdosage, la posologie en mg/kg doit être calculée en fonction du poids corrigé selon la formule suivante[92] :

Poids corrigé = poids idéal + 0.43 x surcharge pondérale (Surcharge pondérale = poids total – poids idéal)[14].

Mais des données récentes peuvent remettre en question cette méthode de calcul de la posologie, en particulier s'il existe une obésité morbide[61], [93].

Mucoviscidose :

Les infections respiratoires sont la principale cause de mortalité et de morbidité dans la mucoviscidose. L'espérance de vie des personnes atteintes de mucoviscidose a considérablement augmenté au cours des 40 dernières années[94]. L'une des principales raisons de cette augmentation est l'utilisation croissante d'antibiotiques pour traiter les exacerbations thoraciques causées par des infections bactériennes[94]. Les aminosides sont des molécules essentielles dans le traitement des exacerbations pulmonaires de la mucoviscidose et ralentissent la fonction pulmonaire qui cause finalement la mort de la plupart des patients. Le pronostic de la mucoviscidose s'est amélioré, mais les effets indésirables du traitement par les aminosides sont devenus de plus en plus importants.

Les propriétés pharmacocinétiques des aminosides sont très variables d'un sujet à l'autre, mais souvent le volume de distribution est augmenté et la demi-vie peut être diminuée à moins de 90 minutes. Les objectifs Pk/Pd ne sont souvent atteints qu'avec des posologies en moyenne deux fois supérieures à celles usuellement recommandées[95].

Les différentes études montrent que La gentamicine est associée à un risque accru de lésion rénale aiguë, alors que la tobramycine l'est moins. L'administration intraveineuse de tobramycine en dose unique journalière reste le meilleur traitement chez une personne atteint de la mucoviscidose.

Un suivi thérapeutique avec dosage de la concentration du pic et de la concentration de la résiduelle est obligatoire[96].

Grossesse :

Les paramètres pharmacocinétiques des aminosides au cours de la grossesse peuvent être modifiés par de nombreux facteurs qui sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Pour ce qui est l'absorption, il est essentiel de tenir compte des vomissements

gravidiques du premier trimestre de grossesse et de l'imprégnation en progestérone responsable d'un ralentissement du transit intestinal et d'un retard de la vidange gastrique[97], mais ceci ce n'est pas le cas avec les aminosides. L'augmentation du volume plasmatique extracellulaire entraîne une diminution de la concentration des protéines plasmatiques donc on assistera à une diminution du volume de distribution. L'élimination rénale des aminosides chez la femme enceinte est augmentée par l'augmentation du débit de filtration glomérulaire à l'exception de la tobramycine, dont l'élimination rénale diminue pendant la grossesse[97].

Les aminosides traversent la barrière placentaire et les études effectuées chez les animaux montrent une atteinte rénale fœtale dose-dépendant.

Compte tenu de leur toxicité rénale et auditive, les indications des aminosides chez la femme enceinte doivent être limitées aux tableaux cliniques sévères en l'absence d'alternative. En cas d'une exposition au cours de la grossesse, il est recommandé d'évaluer la fonction auditive du nouveau-né.

L'amikacine, la gentamicine et la tobramycine peuvent être utilisées pendant la grossesse, dans le respect des modalités de prescription en tenant compte de la fonction rénale maternelle par contre la streptomycine et la kanamycine doivent être évitées.

La concentration plasmatique maternelle doit être systématiquement contrôlée afin d'adapter la posologie.

4 Suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides

4.1 Définition de suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

Le suivi thérapeutique pharmacologique ou therapeutic drug monitoring (TDM) est une spécialité clinique pluridisciplinaire qui consiste à mesurer la concentration sanguine d'un médicament afin de déterminer si une adaptation de posologie est nécessaire pour optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant le risque d'effets indésirables[98].

Le suivi thérapeutique pharmacologique peut être utilisé pour maximiser l'efficacité et minimiser la toxicité de traitement aux médicaments pour les patients individuels. Dans ce contexte, le STP est utilisé pour personnaliser le dosage afin d'atteindre des expositions aux antibiotiques associées à une probabilité élevée de succès thérapeutique, et à des probabilités suffisamment faibles de toxicité et de génération de résistance aux antibiotiques[99].

En ajustant individuellement la dose des médicaments pour lesquels le bénéfice clinique du suivi thérapeutique a été démontré dans la population générale ou dans la population particulière, le suivi thérapeutique intervient dans le traitement des sujets à risque et pour les médicaments à intervalle thérapeutique étroit[100], [101].

4.2 Pourquoi surveiller les aminosides ?

Le suivi thérapeutique des certains aminosides comme la gentamicine, la tobramycine et l'amikacine est devenu une pratique clinique courante. Cependant l'objectif de la surveillance est de minimiser la toxicité et de maximiser l'efficacité avec des schémas posologiques actualisés.

Rappelons que les aminosides sont de petites molécules hydrophiles avec un volume de distribution équivalent au volume de liquide extracellulaire et une clairance proportionnelle au taux de filtration glomérulaire[102]. Les aminosides possèdent un index thérapeutique étroit et leur efficacité thérapeutique est directement liée aux concentrations maximales tandis que leur toxicité est liée à l'exposition totale au médicament[103].

Le profil concentration plasmatique-temps requis pour les aminosides est différent de celui de la plupart des autres médicaments impliqués dans le suivi thérapeutique pharmacologique[99]. Pour les autres médicaments, l'objectif est d'avoir des fluctuations minimales dans l'intervalle de dosage pour maintenir la concentration dans une « gamme thérapeutique » et une seule mesure représentant la concentration plasmatique accumulée est généralement suffisante pour la surveillance. Pourtant le profil concentration-temps requis pour les aminosides comprend une concentration maximale élevée (pour l'efficacité) suivie d'une concentration minimale faible (pour éviter l'accumulation). La surveillance thérapeutique des aminosides est indispensable lorsque le traitement doit dépasser 5 jours ou chez le patient âgé de plus de 65 ans, lors d'insuffisance rénale, d'infections sévères, chez le nouveau-né et le jeune enfant ou l'obèse. Dans tous les cas, le suivi thérapeutique est utile. Les aminosides possèdent une relation entre la concentration maximale et l'efficacité thérapeutique ; une relation entre la concentration minimale (Cmin) et la toxicité ; une variabilité pharmacocinétique interindividuelle considérable[104]. Ils ont également une grande variabilité intra-individuelle, qui justifie un suivi thérapeutique pharmacologique (STP) régulier au cours du traitement[104]. Le suivi thérapeutique pharmacologique des aminosides est traditionnellement conseillé de surveiller à la fois la concentration maximale et la concentration minimale pour maximiser l'efficacité et minimiser les effets indésirables.

4.3 Dosage analytique des aminosides

4.3.1 Echantillonnage (prélèvement et le temps de prélèvement)

Le dosage des aminosides, les prélèvements sanguins sont effectués sur un tube sec sans anticoagulant et le sang est centrifugé dans une à 3 heures ou dans le contraire peut être gardé entre 2 et 8 °C au maximum 24 heures. Le sérum est gardé à une température moins de 20 °C.

Les dosages des aminosides peuvent être faits à l'initiation du traitement, une fois l'état d'équilibre atteint, soit 24 heures après le début du traitement, ou 24 heures après un changement de dose[105].

- Pour le dosage de la concentration résiduelle (Cmi), le prélèvement sanguin est réalisé avant l'administration suivante ;

- Pour le dosage de la concentration maximale (pic), le prélèvement sanguin est réalisé 30 minutes après la fin de la perfusion de 30 minutes par voie IV ou 1 heures après d'administration par voie IM ;
- Par voie IV, les prélèvements doivent être réalisés dans le bras opposé à la perfusion.

4.3.2 Méthodes d'analyse des aminosides

Le dosage des aminosides peut être réalisé par des méthodes radiochimiques, des dosages radio-immunologiques, des méthodes immunoenzymatiques, des dosages fluoroimmunologiques et les autres méthodes comme la chromatographie en phase gazeux (GC), la chromatographie liquide à haute performance (HPLC). Les méthodes immunologiques automatisées sont les techniques les plus appropriées pour le dosage des aminosides sériques lors du suivi thérapeutique pharmacologique[106].

4.3.2.1 Méthodes immunologiques

4.3.2.1.1 Dosage radioimmunologique

La radio-immunoessais (RIA) a été utilisée avec succès pour la détermination des aminosides dans les fluides biologiques. La méthode implique une compétition entre le médicament libre dans l'échantillon et une quantité fixe de médicament marqué (traceur). La séparation du médicament lié et du médicament libre est réalisée en ajoutant un second anticorps dirigé contre le premier anticorps pour précipiter le complexe antigène-anticorps. Après centrifugation et élimination du surnageant (médicament libre), la quantité de radioactivité dans le précipité est mesurée à l'aide d'un compteur gamma. La plupart des RIA sont maintenant automatisés, la séparation étant assistée par l'utilisation d'anticorps liés à une phase solide, généralement des tubes d'essai en polystyrène ou des particules magnétiques. En augmentant la quantité de médicament libre dans l'échantillon, on réduit la quantité de médicament marqué qui se lie à l'anticorps et la radioactivité mesurée diminue. Il s'agit d'une méthode très sensible et précise, mais l'équipement est coûteux et la manipulation de la radioactivité pose des problèmes.

Comme la plupart des techniques immunologiques, la RIA peut y avoir une réactivité croisée entre différents aminosides, et la technique dépend de la disponibilité d'un anticorps et d'un traceur appropriés, ou de l'expertise, des installations et du temps nécessaires pour les produire.

4.3.2.1.2 Dosage immuno-enzymatique

Les essais immuno-enzymatiques (EIA) peuvent être hétérogènes (l'antigène ou l'anticorps marqué par une enzyme est séparé du complexe antigène-anticorps avant que l'activité enzymatique ne soit mesurée dans l'une ou l'autre fraction) ou homogènes (l'activité enzymatique de l'antigène marqué est mesurée en présence du complexe antigène-anticorps).

4.3.2.1.2.1 Dosage immuno-enzymatique par compétition en phase hétérogène

- **ELISA :**

L'ELISA est généralement effectuée en tant que test quantitatif sur des plaques de micro titration à 96 puits, mais des tests qualitatifs rapides ont également été mis au point en utilisant des tubes à essai, des bandelettes et des membranes (immunofiltration). Le test compétitif peut être décrit comme un test de capture d'antigène ou d'anticorps, selon que la phase solide est recouverte d'anticorps ou d'antigène, respectivement. La molécule à doser est marqué par un anticorps monoclonal spécifique qui sera capturé sur la plaque par un antigène. Le chromogène formé après la réaction d'incubation réagit avec l'antigène marqué pour donner un produit bleu. La réaction sera arrêtée par l'addition d'un acide et la couleur du produit bleu formé virera vers la couleur jaune. L'absorbance dans chaque puits est lue à une longueur d'onde double (450/630 nm)[100]. L'intensité de la couleur formée à l'étape finale est inversement proportionnelle à la concentration d'antigène dans l'échantillon. La méthode de capture d'anticorps présente l'avantage de ne pas nécessiter de réactif conjugué spécifique à chaque test.

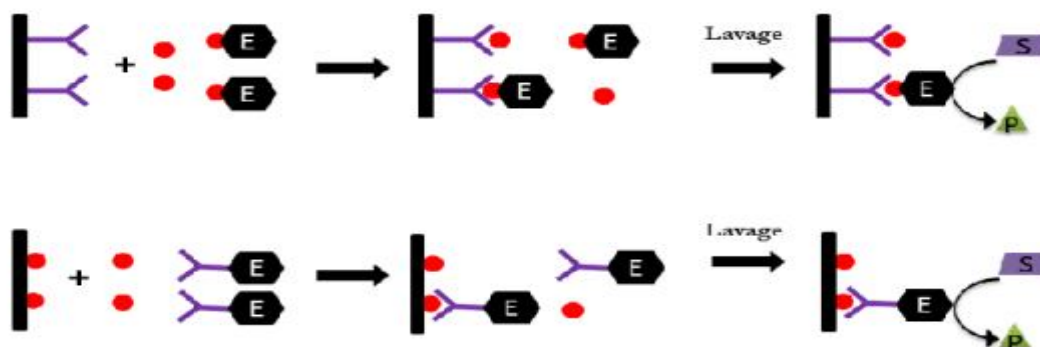


Figure 10: Principe de la technique ELISA compétitive, (a) Ag marqué (b) Ac marqué[100]

- **FIA (Fluorescence Immuno Assay) :**

La FIA est une technique immunologique qui utilise un support réactionnel constitué d'un film multicouches. Elle contient 3 couches et l'ensemble est fixé sur un film polyester. La première est une couche filtrante qui contient des surfactants et tampons ; la seconde est une couche écran possédant de l'oxyde de fer qui empêche les haptènes fluorescents libérés d'être excités par le rayon lumineux et la dernière est une couche réactive qui a des haptènes marqués aux anticorps et un film polyester qui serve de support de base de trois autres couches. Le médicament marqué au fluorochrome entre en compétition avec le médicament échantillon au niveau de la couche de réaction pour l'anticorps immobilisé sur le film. Seul le conjugué médicament-enzyme immobilisé de l'anticorps reste au niveau de la couche réactionnelle. Les complexes antigène-anticorps sont capturés sur des particules magnétiques en phase solide recouvertes d'anticorps anti-fluorescéine, ce qui permet la séparation rapide du traceur lié et du traceur libre. L'intensité de la fluorescence transmise est inversement proportionnelle à la quantité du médicament dans l'échantillon.

4.3.2.1.2.2 Dosage immuno-enzymatique par compétition en phase homogène

- **EMIT: (Enzyme Multiplied Immunoassay Technic) :**

La technique d'immuno-essai enzymatique multiplié (EMIT) est le meilleur exemple d'EIA homogène.

Le principe de l'EMIT implique une compétition entre le médicament présent dans l'échantillon et le médicament marqué par l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) pour les sites de liaison des anticorps. L'activité enzymatique diminue lorsque le médicament marqué est lié à l'anticorps en raison de l'encombrement stérique et est inversement proportionnelle à la concentration de médicament dans l'échantillon. L'activité enzymatique est mesurée par spectrophotométrie par la conversion de la coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) de la forme oxydée à la forme réduite (NADH)[107]. Des kits de réactifs sont disponibles pour le dosage de l'amikacine, de la gentamicine, de la nétilmicine et de la tobramycine, qui peuvent être utilisés avec l'analyseur EMIT automatisé. Mais Aujourd'hui dans beaucoup de pays développés, la technique EMIT est largement remplacés par les FPIA (voir ci-dessous).

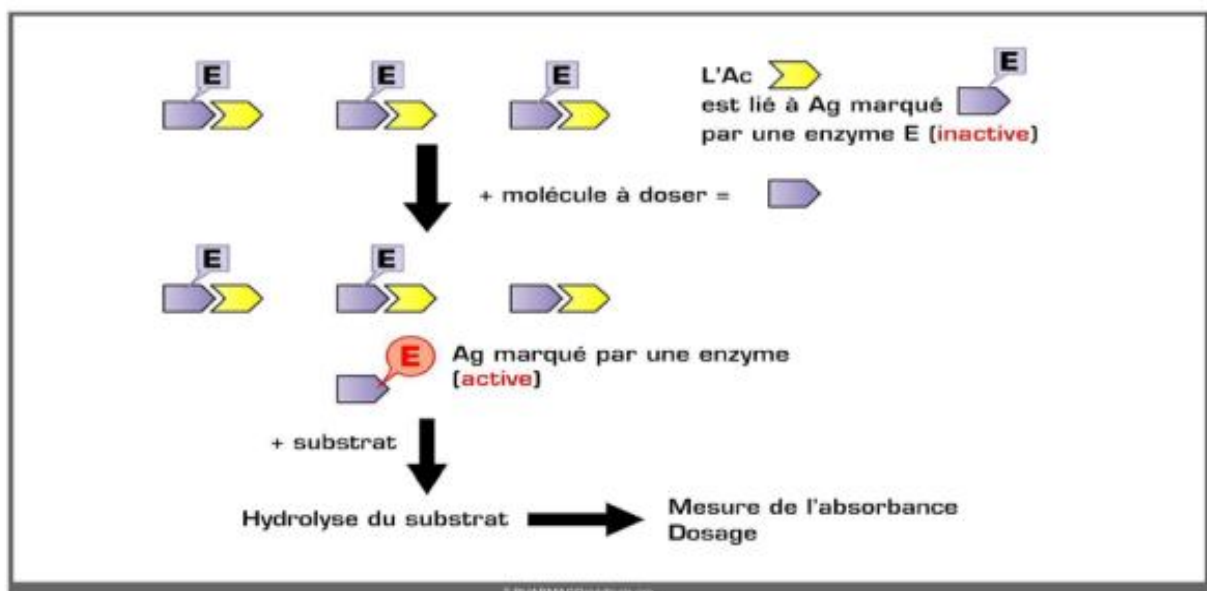


Figure 11: principe de la méthode EMIT[100], [108]

- **CEDIA (Immunoessai de donneur d'enzyme cloné) :**

Le principe de la CEDIA est basé sur l'addition spontanée de deux fragments bêta-galactosidase bactérienne génétiquement modifiée. La chaîne polypeptidique de l'enzyme se présente sous la forme de deux fragments inactifs, le grand fragment est appelé accepteur d'enzyme (EA) et le petit fragment donneur d'enzyme (ED) contient 5% de l'enzyme avec la délétion partielle de l'EA. En conjuguant l'haptène au fragment ED, l'ajout d'un anticorps qui se lie à l'haptène empêche la formation d'une enzyme intacte et donc active. Tout médicament présent dans l'échantillon entrera en compétition pour le site de liaison de l'anticorps, donc l'augmentation de la concentration du médicament réduira la liaison de l'anticorps au fragment ED et générera donc plus d'activité enzymatique, qui peut être surveillée par spectrophotométrie. Il est beaucoup plus utilisé dans le domaine de la toxicologie.

- **FPIA (Fluorescence Polarization Immuno Assay) :**

Le marquage des molécules est réalisé par des composés fluorescents. La description des complexes antigène-anticorps est basée sur la différence de photorotation induite par la forme libre ou liée de la molécule marquée. A l'état libre, la molécule marquée est libre de tourner et d'induire rapidement une faible polarisation. Lorsqu'il n'y a pas de molécule à détecter, la molécule marquée se lie à l'anticorps, formant une macromolécule à faible rotation qui induit une forte polarisation de la lumière incidente.

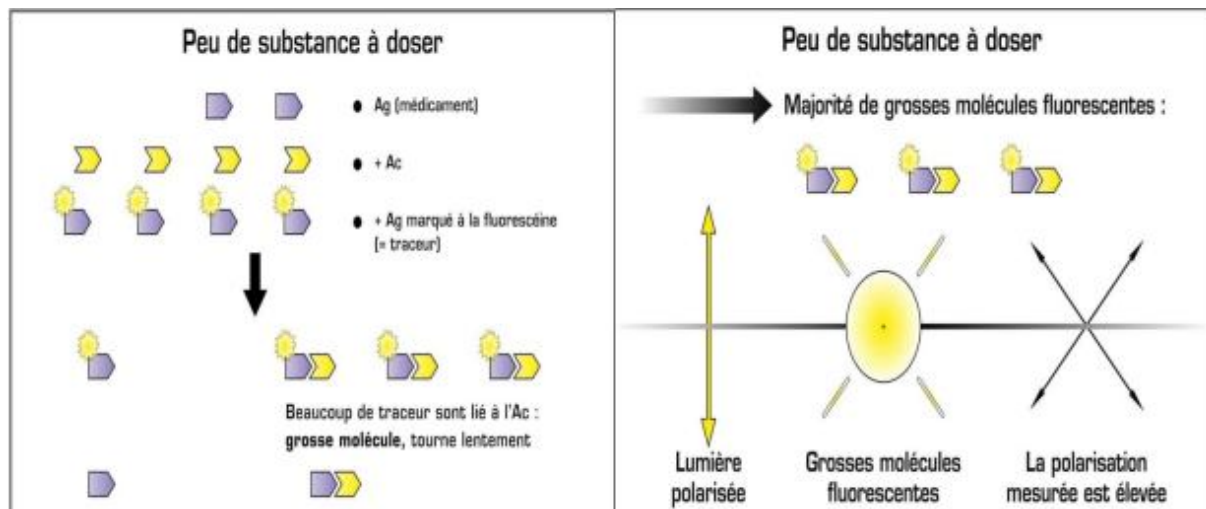


Figure 12: la méthode FPIA mécanisme et mesure (peu de substance à doser)[100], [108]

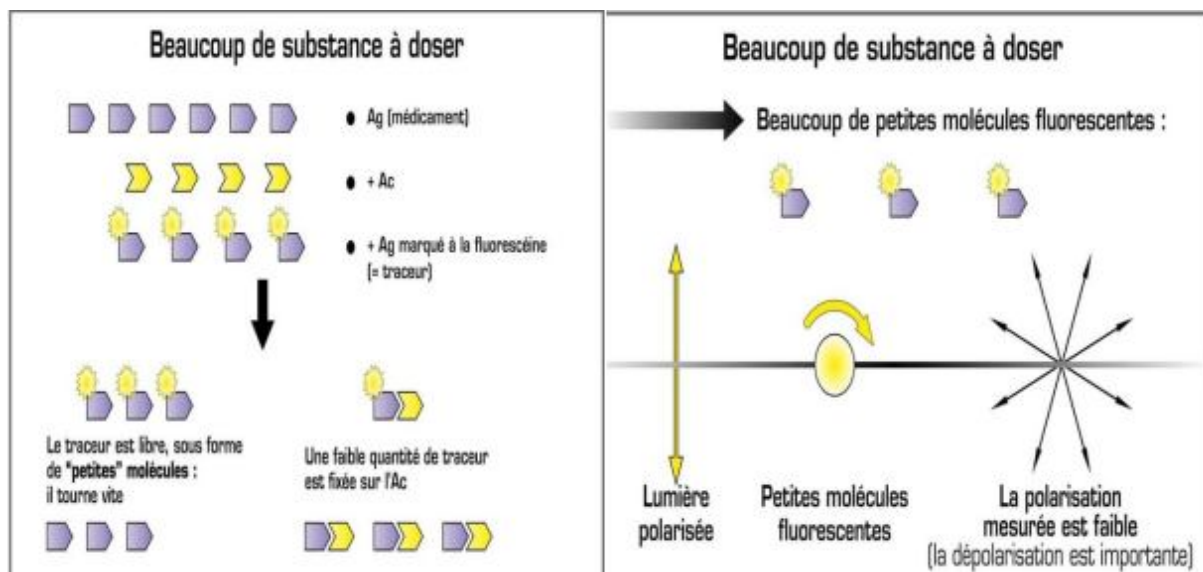


Figure 13: la méthode FPIA mécanisme et mesure (beaucoup de substances à doser)[100], [108]

4.3.2.1.2.3 Les méthodes chromatographiques

- **Chromatographie en phase gazeuse :**

La GC repose sur l'équilibre du partage de l'analyte entre la phase stationnaire et la phase mobile gazeuse. La séparation des analytes est basée sur les différences d'affinité de ces composés pour les phases mobile et stationnaire. Le mélange à analyser est vaporisé et passé à travers une colonne contenant des substances liquides ou solides, qui constitue la phase stationnaire. Le transfert s'effectue à l'aide d'un gaz inerte, appelé « gaz porteur », qui constitue la phase mobile.

Peu de méthodes de chromatographie en phase gazeuse ont été développées pour l'analyse des aminosides. Les aminosides ne sont pas volatils et nécessitent de longues dérivations à des températures élevées avec des agents de silylation pour les rendre analysables. La chromatographie en phase gazeuse (GC) est la méthode prescrite par la pharmacopée américaine pour le dosage de la spectinomycine et une modification de cette méthode a été rapportée. La spectinomycine a été dérivée avec de l'hexaméthylsilazane puis analysée par GC à colonne garnie avec détection par ionisation de flamme.

- **Chromatographie liquide à haute performance :**

La chromatographie liquide à haute performance (HPLC), en raison de la spécificité et de la sensibilité qu'elle permet d'atteindre, est la technique analytique la plus utilisée dans les études de pharmacocinétique et de stabilité des médicaments[109]. Elle est Couplée à la spectrométrie de masse (MS) et devient la méthode la plus puissante pour la confirmation des résidus d'antibiotiques dans les aliments[110]. La littérature contient un grand nombre de méthodes HPLC pour l'analyse des aminosides et d'autres antibiotiques. Ce sont de techniques relativement faciles à développer et conviennent parfaitement à l'analyse des composés de petite masse moléculaire.

Les méthodes HPLC peuvent être subdivisées selon le type de séparation (phase normale, phase inversée, paire d'ions ou échange d'ions) et selon le mode de détection (absorption ultraviolette (UV), fluorescence, détection électrochimique ou MS).

- ✓ **HPLC à échange d'ions ou à paires d'ions**

Les aminosides sont des cations polybasiques à faible pH et ont été séparés sur des colonnes d'échange de cations forts[111] ou plus couramment par HPLC à paire d'ions, généralement sur des colonnes à phase inversée utilisant des réactifs à paire d'ions de type alkylsulfonate[112]. Le couplage ionique est généralement préféré à la CLHP par échange d'ions en raison des rendements plus élevés que l'on peut obtenir, du contrôle plus facile de la sélectivité et de la résolution et de la plus grande stabilité et reproductibilité des colonnes en phase inverse[113]. Les aminosides sont dépourvus de chromophores et ne se prêtent donc pas à une détection directe par UV ou fluorescence. Ils peuvent être analysés à l'aide de détecteurs électrochimiques ou MS. Une phase mobile volatile est nécessaire pour la détection par SM, qui peut être obtenue par échange d'ions avec des acides carboxyliques fluorés et des sels d'ammonium ou par appariement d'ions avec un réactif volatil tel que l'acide heptafluorobutyrique. Les aminosides peuvent être dérivés après séparation avec des agents absorbants UV ou fluorescents, ce qui permet une analyse avec des détecteurs spectrophotométriques plus généralement disponibles. Cette approche a été largement adoptée en utilisant l'o-phthaldialdéhyde (OPA) et la ninhydrine comme réactifs de dérivation.

✓ HPLC en phase inversée

Une stratégie alternative consiste à utiliser la dérivation pré-colonne, qui présente plusieurs avantages[114], [115]. Les dérivés formés sont invariablement moins polaires que les aminosides initiaux et peuvent être séparés par de la HPLC en phase inversée. Aucune pompe supplémentaire, aucun appareil de mélange et aucune bobine de réaction ne sont nécessaires pour le réactif de dérivation. La sensibilité est plus élevée car la dérivation est complète et le pic chromatographique n'est pas dilué ou dégradé chromatographiquement avant la détection. Il a également été suggéré que la technique de dérivation en pré-colonne est plus susceptible d'éliminer les substances interférentes. La dérivation avant la colonne avec l'OPA plus le 2-mercaptoéthanol n'est pas recommandée car les dérivés formés ne sont pas stables. La stabilité peut être améliorée en utilisant l'acide 2-mercaptopropionique comme thiol. Des réactifs plus appropriés qui ont été utilisés pour la dérivation pré-colonne des aminosides comprennent le 1-fluoro 2,4-dinitrobenzène (DNFB) pour la détection UV et le chloroformate de 9-fluorénylméthyle (FMOC-Cl) qui est fluorescent.

4.3.3 Interprétation

La concentration maximale (C_{max}) cible doit être ajustée en fonction de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie afin d'obtenir un quotient d'inhibition supérieur ou égal à 8-10 ($QI = C_{max}/CMI$). En pratique, pour une dose unique quotidienne, les zones thérapeutiques sont :

- La concentration du pic (1 heure après début de perfusion)= 24-32 mg/l et la concentration résiduelle (C_{min}) est inférieure ou égale à 4 mg/l pour l'amikacine.
- La concentration du pic (1 heure après début de perfusion)= 6-10 mg/l et la concentration résiduelle (C_{min}) est inférieure ou égale à 1-2 mg/l pour la gentamicine, la nétilmicine et la tobramycine.

L'ajustement de la dose doit permettre d'atteindre le double objectif avec l'obtention d'une C_{max} élevée et une C_{min} basse. Par conséquent, l'augmentation des doses unitaires et l'administration en dose unique journalière sont généralement préférées. Face à l'insuffisance rénale, des ajustements des doses en fonction de l'espacement d'intervalle de perfusion peuvent répondre à ces objectifs thérapeutiques.

Ces surveillances sont à la base de la mise en œuvre du concept de l'administration en dose unique journalière des aminoglycosides, dans lequel l'injection quotidienne n'est plus divisée en 2 ou 3 perfusions, mais administrée en une seule dose. Cette méthode d'administration permet d'atteindre les objectifs de concentration et réduit le besoin de PTS chez la plupart des patients.

L'interprétation des résultats dépend de la gravité de l'infection, des caractéristiques du patient et du mode d'administration. En général, une concentration résiduelle (C_{min}) trop élevée nécessitera un espacement entre les administrations, tandis qu'une concentration du pic (C_{max}) trop faible (après vérification des résultats) nécessitera une augmentation prudente de la dose.

L'inactivation des aminosides en présence de ticarcilline est observée lors de leur analyse. L'effet est d'abaisser la concentration mesurée de l'aminoside. Plus l'intervalle de temps entre la collecte et la mesure est long, plus l'effet est important. L'interaction entre les aminosides et la ticarcilline est due à la complexation des médicaments et peut se produire si les deux médicaments sont mélangés dans une seringue ou un ensemble de perfusion. Un tel mélange doit être évité.

5 Les nouvelles missions du pharmacien

5.1 Evolution des missions du pharmacien d'officine[17]

Aujourd'hui, les missions du pharmacien ne se limitent pas seulement à la dispensation des ordonnances et à la préparation.

La loi Hôpital, patients, santé, territoires (HPST) du juillet 2009 (France) restructure le système de la santé en améliorant la coordination des soins, en modernisant les établissements de santé, en améliorant l'accès à des soins de qualité, la prévention et l'organisation du système de santé public et régional[116].

L'article L. 5125-1-1 A du Code de la santé publique (CSP) définit les nouvelles missions des pharmaciens d'officine ; Il mentionne que les pharmaciens peuvent[117] :

Contribuer aux soins de premier recours (parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage)[118] ;

Effectuer certaines vaccinations ;

Participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients[118] ;

Se joindre à la coopération entre spécialistes de santé[118] ;

Participer à la mission de bien-être public de prise en charge durable ;

Assurer la fonction de pharmacien-référent pour un établissement qui ne dispose pas de pharmacie à usage intérieur[119] ;

Fournir des conseils et des services destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de la santé des personnes[120] ;

délivrer pour certaines pathologies des médicaments dont la liste est fixée par arrêté ministériel [117].

5.2 Rôle du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique[121]

L'éducation pour la santé est un devoir moral pour les pharmaciens.

L'article R. 4235-2 du Code de la santé publique (France) indique que les pharmaciens "doivent participer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale"[117].

Les pharmaciens ont de nombreux avantages pour intervenir dans l'éducation thérapeutique du patient :

- leur proximité géographique est proche ;
- leur accessibilité et leur disponibilité sur de longues durées ;
- leur relation de confiance établie avec le patient ;
- leurs contacts courant avec les publics ;
- leur crédibilité auprès du public en tant que professionnel de santé[117] ;
- grâce à leur formation scientifique et professionnelle ;
- leur connaissance globale du patient.

Cependant les rôles du pharmacien dans l'éducation pour la santé et l'éducation thérapeutique du patient sont nombreux, en particulier :

- **Avertir et instruire le public pour favoriser la prévention et le dépistage[122]**

Le pharmacien d'officine peut :

Prendre part aux campagnes de sensibilisation et d'information sur les motifs de santé publique ;

Transmettre des informations scientifiquement authentifiées sur la prévention certaines pathologies ;

Vacciner les personnes adultes contre la grippe saisonnière ciblées par les recommandations vaccinales en vigueur ;

Adhérer au dépistage de certaines pathologies, via la réalisation des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) autorisés à l'officine ;

Localiser les patients à risque et les conduire vers une consultation médicale.

- **Aider les patients à comprendre leur maladie et leur traitement**[122]

Il commence par évaluer les connaissances du malade sur sa maladie et son traitement dans le but de renforcer ou corriger les données que le patient comprend. Il utilise différents outils (schémas, manuels d'information ou d'instructions, manuels, etc.) pour faciliter la compréhension. Il donne alors des informations supplémentaires pour assurer une bonne poursuite du traitement.

- **Promouvoir le bon usage des médicaments**[122]

Au moment de la dispensation des ordonnances, le pharmacien peut :

Expliquer aux patients les modalités de prise de leurs médicaments et vérifier la bonne compréhension du schéma de prise de leur traitement;

Montrer aux malades les techniques particulières d'administration de certains médicaments (inhalation, injection...);

Avertir les patients aux risques d'automédication ;

Apprendre aux patients comment gérer les effets indésirables des médicaments, l'informer sur les moyens de limiter leur risque de survenue des effets indésirables, expliquer la conduite à tenir s'ils apparaissent et la compréhension de ces informations ;

Planifier avec les malades un schéma thérapeutique personnalisé clair et détaillé pour faciliter l'organisation pratique de la prise des médicaments.

- **Enseigner et accentuer les techniques particulières de prise de certains médicaments**[117]

Il apprend aux malades à utiliser d'une manière correcte les médicaments nécessitant une méthode d'administration particulière (instillation d'un collyre, inhalation d'antiasthmatique, auto-injections...).

- **Aider les patients à l'apprentissage de l'autosurveillance**[122]

Il peut jouer un rôle non négligeable dans l'éducation du patient sur l'autosurveillance de sa maladie et de ses traitements et l'éducation des patients à la reconnaissance des signes d'alerte.

- **Soutenir et accompagner les patients**[122]

En raison de la fréquence de leurs contacts, de leur accessibilité et de leur environnement et de leur bonne connaissance des patients, les pharmaciens gardent une place privilégiée dans le soutien et l'accompagnent des patients tout au long du parcours de soins, dès l'annonce du diagnostic, dès le début du traitement. Il représente un soutien au patient (et à ses proches), notamment en cas de difficultés liées au traitement, de complications ou d'événements majeurs de la vie du patient, de perte de motivation ou de confiance en soi ou dans les recommandations de soins.

Le pharmacien a un rôle primordial dans l'éducation thérapeutique du patient (ETP) en tant que professionnel de santé proximal, il contribue par ses compétences et connaissances, à aider le patient et à le motiver dans la prise son traitement.

5.3 Education thérapeutique du patient(ETP)

5.3.1 Définition

Selon la définition de l'organisation mondiale de la santé (1998) l'éducation thérapeutique du patient « est un processus continu, qui est intégré dans les soins et axé sur le patient. Elle inclue des activités organisées de sensibilisation, d'apprentissage, d'information et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées[123], et les comportements de santé et de maladies du patient[123]. Elle aide les malades et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie[124]. »

Elle permet d'améliorer la santé du patient, la qualité de vie du patient et de ses proches et permettant au patient d'acquérir et maintenir des compétences d'adaptation à sa maladie et à son traitement.

5.3.2 La différence entre l'information et éducation thérapeutique[125]

L'information est centrée sur un contenu scientifique ou technique. Les campagnes d'information se manifestent par un manque d'orientation du discours des professionnels de santé.

Le concept d'éducation va au-delà du concept d'information. En effet, l'éducation vise à faire évoluer les connaissances et les compétences d'un patient afin qu'il puisse lui-même faire face à des situations de nature différente dans sa vie quotidienne.

L'éducation thérapeutique rend le patient le plus autonome possible dans sa propre prise en charge.

5.3.3 Les patients concernés par l'éducation

L'éducation thérapeutique est proposée aux patients à proche de l'annonce du diagnostic de sa maladie chronique ou à tout autre moment de l'évolution de sa maladie, si la proposition ne lui a pas été faite antérieurement ou s'il l'a refusée et toute personne ayant une maladie chronique peut bénéficier une éducation thérapeutique, que soit l'enfant, l'adolescent ou l'adulte, quels que soient le type, le stade et l'évolution de la maladie[126].

Cette éducation peut concerner également les proches s'ils les souhaitent et si les malades souhaitent les impliquer dans la gestion de leur maladie et de leur traitement.

5.3.4 Le stade de la maladie pour formuler une offre d'éducation thérapeutique

Une offre l'éducation thérapeutique du patient peut être formulée dès l'annonce du diagnostic de la maladie chronique ou à tout autre moment de la maladie.

Plusieurs types d'offres d'éducation thérapeutique du patient peuvent être présentés au patient pour le suivre tout au long de la prise en charge de sa maladie chronique. Par exemple une d'éducation thérapeutique « initiale », une éducation thérapeutique « de suivi régulier » ou une éducation thérapeutique « de suivi approfondi ».

Cependant les moyens nécessaires à mettre en œuvre et la durée pour chaque offre d'éducation thérapeutique du patient sont dépendants des besoins éducatifs du malade.

L'éducation thérapeutique du patient est un processus continue nécessitant des adaptations permanentes liées à l'évolution de la maladie et à l'expérience de sa gestion par le patient lui-même et à ses propres demandes.

5.3.5 Les bénéfices de l'éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient est une démarche continue de formation et de soutien psychosocial qui Permet aux patients de mieux gérer leur maladie et leur traitement au quotidien.

L'éducation thérapeutique du patient permet d'améliorer la santé de la population et les couts, en diminuant le séjour d'hospitalisation et des consultations, en réduisant de moitié le cout médical chez les patients atteints des maladies chroniques (asthme, diabète, cancer...).

Elle rend meilleur la qualité de vie du malade et de sa famille. Elle participe à l'augmentation de l'observance aux traitements et à la diminution des complications.

L'éducation thérapeutique du patient permet aux patients d'acquérir et maintenir des compétences d'auto-soins et des compétences d'adaptation. Bien que les études démontrant l'efficacité de l'éducation thérapeutique du patient restent peu nombreuses (la littérature existante est limitée).

5.3.6 Les principaux critères de qualité en matière d'éducation thérapeutique du patient

Pour obtenir une éducation thérapeutique du patient de qualité, elle doit[127] :

- être axée sur le malade, collaborée avec le malade tout comme sa famille et intégrée à sa vie quotidienne ;
- provenir d'une évaluation des besoins et attentes du patient et tenant en compte de son environnement (diagnostic éducatif) ;

- être accompli par des spécialistes de santé formés à la démarche d'éducation thérapeutique du patient et aux techniques pédagogiques, engagés dans un travail en équipe[128] ;
- faire entièrement partie de la prise en charge du patient ;
- être caractérisée en termes d'activités et de contenu, être réalisée dans le temps et par divers moyens éducatifs ;
- être accessible à public, en tenant compte de leur culture, origine, situation de handicap éloignement géographique, ressources locales et du stade d'évolution de la maladie ;
- être scientifiquement fondée (recommandations professionnelles, littérature scientifique pertinente, consensus professionnel) et enrichie par les retours d'expérience des patients et de leurs proches[128] ;
- faire partie de la vie quotidienne du malade, en tenant compte les facteurs sociaux, psychologiques et environnementaux ;
- être adaptée à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient et faire partie de la prise en charge à long terme du malade ;
- utiliser les méthodes de communication centrées sur le malade ;
- être organisée sous forme des séances collectives ou individuelles, ou en alternance d'éducation thérapeutique du patient ;
- donner l'objet d'une évaluation individuelle de l'éducation thérapeutique du patient et du déroulement du programme.

5.4 Les conseils pharmaceutiques sur le bon usage des aminosides

Rappelons que les aminosides sont des antibiotiques qui ont un index thérapeutique étroit pour ce qui est de la toxicité rénale et auditive. C'est la raison pour laquelle l'utilisation des aminosides doit s'inscrire dans un cadre strict de prescription et s'accompagner d'une surveillance adaptée.

L'administration des aminosides par voie intraveineuse directe est strictement contre indiquée, par contre ils peuvent être administrés par voie intraveineuse en perfusion lente (de 30 minutes), dilué dans du sérum glucosé à 5 % ou du sérum salé à 0,9 % sans autre substance associée.

La voie intramusculaire, s'il est possible doit être évitée. La sous-cutanée est déconseillée pour de raisons de problèmes cinétiques, de nécrose au site d'injection.

Il est important que les infirmiers aient une connaissance sur les différents voies d'administration des aminosides dans le but d'avoir des alternatives en cas d'impossibilité administrer un aminoside dans une voie et d'éviter des voies déconseillées voire contre indiqués[129]. C'est le rôle du pharmacien d'expliquer aux aides soins les solvants et les diluants qui peuvent être utilisé pour diluer les aminosides.

Le pharmacien doit informer aux patients en quoi constituent leurs traitements, en expliquant les modalités d'administration, les moments de prise, les conditions alimentaires, les effets bénéfiques et indésirables, les délais d'apparition des effets indésirables, les mécanismes d'action et les modalités de conservation[130]–[132].

Les pharmaciens peuvent intervenir avec les médecins dans la décision de la nécessité d'un traitement empirique ou d'un traitement dirigé par un aminoside. Ces deux professionnels de la santé doivent utiliser la communication et leur expertise pour déterminer si et quel aminoside est nécessaire, quel est la dose correcte et quelle est la durée optimale du traitement. La surveillance de la dose thérapeutique doit être effectuée par des pharmaciens pour que les patients obtiennent les meilleurs résultats avec le traitement aux aminosides. Dans de nombreux établissements, le clinicien qui initie le traitement aux aminosides et les pharmaciens cliniciens gèrent tous les dosages et les ajustements ultérieurs, en utilisant des critères de dosage cinétiques.

Le pharmacien doit expliquer aux infirmiers comment évaluer toute toxicité potentielle se développant chez un patient. Parce que le résultat de la toxicité dépend généralement de la détection précoce, les professionnels de la santé doivent surveiller les patients pour tout l'effet indésirable et communiquer avec l'équipe pour la prochaine étape du traitement.

Ils peuvent élaborer des fiches qui détaillent les bonnes pratiques et les modalités de préparation et d'administration des aminosides aux infirmiers pour limiter les erreurs médicamenteuses, les interactions médicamenteuses et les effets indésirables.

Le suivi thérapeutique des médicaments est nécessaire avec les aminosides pour optimiser les résultats des patients et limiter la toxicité. Il a été montré que le suivi thérapeutique des aminosides réduit la durée d'hospitalisation et les toxicités. D'autres études suggèrent également que le suivi thérapeutique des aminosides réduit la mortalité. Le pharmacien doit rappeler l'importance de la surveillance de la clairance rénale chez les patients gravement malades, brûlés et obèses en raison de leur volume de distribution anormal.

Cependant pour que le pharmacien joue amplement et activement son rôle dans le conseil au patient, le pharmacien doit pouvoir avoir accès à une information et une formation sur les aminosides.

Conclusion

Depuis plus de 50 ans de leur utilisation, les aminosides restent des médicaments de choix dans de nombreuses circonstances, y compris la septicémie, l'endocardite bactérienne et d'autres infections graves dues à des bacilles à Gram négatif.

Les succès thérapeutiques de ces molécules peuvent être accordés à de nombreux facteurs, notamment une activité bactéricide concentration-dépendante rapide et intense, un effet post antibiotique prolongé, une synergie avec plusieurs familles d'antibiotiques principalement les bêta-lactamines, une efficacité clinique élevée, un faible taux de résistance bactérienne et un faible coût. Cependant les principaux inconvénients qui limitent leur utilisation sont la néphrotoxicité et l'ototoxicité.

Récemment il y avait eu une évolution des stratégies de dosage et le suivi thérapeutique des aminosides ont été largement utilisés pour faciliter les dosages plasmatiques et de déterminer des concentrations cibles dans le but de réduire la toxicité et l'émergence de germes multi résistants aux aminosides. Par rapport à tout ce qui précède, l'administration en dose unique journalière des aminosides offre l'espoir d'une meilleure efficacité thérapeutique, d'une moindre toxicité, d'un faible taux d'apparition de résistances bactériennes, d'une administration et d'un suivi plus facile.

Depuis quelques années le métier du pharmacien est évolué de la simple préparation et dispensation des médicaments, vers une interaction avec le patient pour devenir acteur de santé. Le pharmacien peut jouer un rôle non négligeable dans le bon usage des antibiotiques surtout avec les aminosides à l'administration injectable. Il contribuera à réduire l'émergence des germes résistants et la toxicité des aminosides par l'accompagnement des patients sous forme d'éducation thérapeutique, d'entretien pharmaceutique et de suivi régulier. Le rôle majeur du pharmacien en tant que professionnel de santé est de rappeler aux infirmiers et aux patients les modalités d'administration, les effets bénéfiques et indésirables, les délais d'apparition, les mécanismes d'action et les modalités de conservation des aminosides.

L'éducation thérapeutique du patient sur le bon usage des aminosides est devenue une priorité de la santé mondiale depuis l'apparition des bactéries résistantes aux antibiotiques suite aux mésusages de ces molécules irremplaçables.

Résumés

Résumé

Titre: Antibiothérapie par les aminosides et gestion de leur toxicité.

Auteur: Bechir Mahamat Moursal

Mots clés: Antibiothérapie, Aminosides, Toxicité, suivi.

Les aminosides sont des antibiotiques naturels ou semi-synthétiques provenant d'actinomycètes. Ils ont été parmi les premiers antibiotiques à être introduits sur le marché. Ce sont de puissants antibiotiques à large spectre, possédant une activité bactéricide concentration-dépendante rapide avec un effet post antibiotique prolongé et agissent par inhibition de la synthèse des protéines en se fixant, avec une haute affinité sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien. Ils ont des propriétés pharmacocinétiques comparables, caractérisées par un faible volume de distribution, avec une diffusion médiocre dans la plupart de tissus, une faible fixation aux protéines plasmatiques (20%) et une élimination rénale sans métabolites.

Malgré leur ancienneté et l'introduction sur le marché des nouveaux antibiotiques, les aminosides continuent de garder leur intérêt thérapeutique dans le traitement des infections sévères à entérocoques, mycobactéries et les bacilles à Gram négatif. Ils sont dotés d'une grande efficacité thérapeutique, mais ils présentent une néphro et ototoxicité non négligeable. Ils sont généralement utilisés en association avec les antibiotiques bêta-lactamines au début du traitement, mais ils peuvent être également utilisés en monothérapie dans certaines infections urinaires et l'allergie aux bêta-lactamines.

Le suivi thérapeutique pharmacologique et l'administration en dose unique journalière sont de mesures de surveillance essentielle chez les patients recevant les aminosides, car ils permettent d'offrir la promesse d'une efficacité thérapeutique, d'une moindre toxicité, d'une incidence moindre de résistance bactérienne, d'une administration et d'un suivi plus facile.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'intérêt de la prescription des aminosides et la gestion de leur toxicité. Celui-ci nous a permis de comprendre le suivi thérapeutique et l'administration en dose unique journalière avec une courte durée du traitement améliorant l'efficacité clinique, diminuant la toxicité et l'émergence de germes résistants.

Summary

Title: Antibiotic therapy with aminoglycosides and management of their toxicity.

Author: Bechir Mahamat Moursal

Key words: Antibiotic therapy, Aminoglycosides, Toxicity, Monitoring.

Aminoglycosides are natural or semi-synthetic antibiotics derived from Actinomycetes. They were among the first antibiotics to be introduced on the market. They are powerful broad-spectrum antibiotics with rapid concentration-dependent bactericidal activity and prolonged post-antibiotic effect. They act by inhibiting protein synthesis by binding with high affinity to the 30S subunit of the bacterial ribosome. They have comparable pharmacokinetic properties, characterized by a low volume of distribution, with low diffusion in most tissues, low plasma protein binding (20%) and renal elimination without metabolites.

Despite their age and the introduction of new antibiotics, aminoglycosides are still of therapeutic interest in the treatment of severe infections with enterococci, mycobacteria and Gram-negative bacilli. They are highly effective, but have significant nephrotoxicity and ototoxicity. They are generally used in combination with beta-lactams at the beginning of treatment, but they can also be used as monotherapy in certain urinary tract infections and in cases of allergy to beta-lactams.

Pharmacologic therapy and once-daily dosing are essential monitoring measures in patients receiving aminoglycosides, as they offer the promise of therapeutic efficacy, lower toxicity, lower incidence of bacterial resistance, easier administration and monitoring.

The objective of this work was to study the value of prescribing aminoglycosides and the management of their toxicity. This allowed us to understand the therapeutic follow-up and the administration in once-daily dose with a short duration of treatment improving the clinical effectiveness, decreasing the toxicity and the emergence of resistant germs.

ملخص

العنوان: العلاج بالمضادات الحيوية بالأمينوغليكوزيدات وإدارة سميتها

المؤلف: بشير محمد مرسال

الكلمات الأساسية: العلاج بالمضادات الحيوية، الأمينوسيدات، السمية، التتبع.

الأمينوغليكوزيدات هي مضادات حيوية طبيعية أو شبه اصطناعية مشتقة من الفطريات من فصيلة "أكتينومايسيت". كانت من بين المضادات الحيوية الأولى التي تم تسويقها. كما تعتبر بأنها مضادات حيوية قوية ولسعة الطيف، تمتلك نشاطًا مضاد للبكتيريا يعتمد على التركيز مع تأثير مطول ما بعد المضادات الحيوية وتعمل عن طريق تثبيت تخليق البروتين عن طريق الارتباط، مع التقارب العالي، بالوحدة الفرعية S30 من الريبوسوم البكتيري. لها خصائص حركية دوائية متشابهة، تتميز بحجم توزيع صغير، مع انتشار ضعيف في معظم الأنسجة، ارتباط منخفض بروتينات البلازما (20%) وإخراج كلوي بدون مستقلبات.

على الرغم من أقدميتها واكتشاف مضادات حيوية جديدة، فإن الأمينوغليكوزيدات تستمر في الاحتفاظ بأهميتها في علاج الالتهابات الحادة التي تسببها البكتيريا المعوية والميكوبكتريا والعصيات سالبة الجرام. لقد وهبوا فعالية علاجية كبيرة، لكنها ذات سمية كلوية وتسمم أذني. يتم استخدامها بشكل عام مع المضادات الحيوية بينما لاكتام في بداية العلاج، ولكن يمكن أيضًا استخدامها كعلاج وحيد في بعض التهابات المسالك البولية وحساسية بيتا لاكتام.

يعتبر التتبع العلاجي الدوائي والإعطاء بجرعة يومية واحدة من تدابير المراقبة الأساسية للمرضى الذين يتلقون أمينوغليكوزيدات، لأنها تقدم فعالية علاجية، انخفاض السمية، انخفاض مقاومة البكتيريا، سهولة الإدارة والمراقبة.

الهدف من هذا العمل هو دراسة الفائدة من الوصفة الطبية للأمينوغليكوزيدات وإدارة سميتها. سمح لنا ذلك بفهم التتبع العلاجي والإعطاء بجرعة يومية واحدة مع مدة علاج قصيرة لتحسين الفعالية السريرية وتقليل السمية وانتشار الجراثيم المقاومة.

Reference bibliographique

- [1] P. Abastado, « Police épistémologique : l'enquête « streptomycine » », *MS Médecine Sci.*, vol. 22, n° 5, p. 544-547, 15 mai 2006. Disponible sur: <https://doi.org/10.1051/medsci/2006225544>
- [2] M. Soulat, « Risque rénale des aminosides dans le choc septique », p. 111. 27 fév. 2014. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr> »
- [3] M. Grare, « Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I », De la genèse d'une nouvelle classe d'antibactériens à base de polyphénols cycliques de type calixarène. Etudes moléculaire(s), cellulaire(s), et structurale(s) en vue de l'identification des cibles d'action : p. 617. 3 juin 2009. Disponible sur: <http://docnum.univ-lorraine.fr>
- [4] A. Prayle, A. Watson, H. Fortnum, et A. Smyth, « Side effects of aminoglycosides on the kidney, ear and balance in cystic fibrosis », *Thorax*, vol. 65, n° 7, p. 654-658, juill. 2010, doi: 10.1136/thx.2009.131532.
- [5] T. Lombès, « Synthèse d'analogues d'aminoglycosides par voie chimique et ingénierie métabolique: Application à l'étude des ARN par RMN du fluor », p. 407. 11feb2013. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00787257>
- [6] « SCD_T_2009_0138_GRARE CLASI.pdf ». La classification par famille regroupe les antibiotiques apparentés par leur structure chimique et leur cible d'action. Disponible sur: <http://docnum.univ-lorraine.fr>
- [7] R. Gauzit, « Actualités en antibiothérapie — Aminosides toujours et encore: bon usage et suivi thérapeutique », *Réanimation*, vol. 20, n° S2, p. 290-298, janv. 2011, doi: 10.1007/s13546-010-0106-1.
- [8] « Mise au point sur le bon usage des aminosides administrés par voie injectable », p. 16. Disponible sur: <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr>
- [9] A. Toumi et C. F. Bourguiba-Monastir, « Les Aminosides », *Infect. Dis. Serv.-Fattouma Bourguiba-Monast. CHU*, vol. 80, 2008.

- [10] H. Kawaguchi, T. Naito, S. Nakagawa, et K.-I. Fujisawa, « BB-K8, A NEW SEMISYNTHETIC AMINOGLYCOSIDE ANTIBIOTIC », *J. Antibiot. (Tokyo)*, vol. 25, n° 12, p. 695-708, 1972, doi: 10.7164/antibiotics.25.695.
- [11] R. D. Moore, P. S. Lietman, et C. R. Smith, « Clinical Response to Aminoglycoside Therapy: Importance of the Ratio of Peak Concentration to Minimal Inhibitory Concentration », *J. Infect. Dis.*, vol. 155, n° 1, p. 93-99, janv. 1987, doi: 10.1093/infdis/155.1.93.
- [12] A. D. M. Kashuba, A. N. Nafziger, G. L. Drusano, et J. S. Bertino, « Optimizing Aminoglycoside Therapy for Nosocomial Pneumonia Caused by Gram-Negative Bacteria », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 43, n° 3, p. 623-629, mars 1999.
- [13] « mécanisme d'action des aminosides ». Disponible sur: https://www.infectiologie.org.tn/pdf_ppt_docs/cmi/college_monastir/mecanisme.pdf
- [14] « Mise au point sur le bon usage des aminosides administres par voie injectable », p. 10. disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr> > storage >
- [15] M. Paul, K. Soares-Weiser, et L. Leibovici, « β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis », *BMJ*, vol. 326, n° 7399, p. 1111, mai 2003.
- [16] A. Tranchand, « Création et évaluation d'outils pour les entretiens pharmaceutiques en officine des patients sous anticoagulants oraux directs », p. 197.
- [17] B. Mangara, « LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS (AOD) », Thesis, 2021. Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/19040>
- [18] P. Bedouch, « L'iatrogénie médicamenteuse ». Disponible sur: <http://umvf.cerimes.fr> > bedouch_pierrick_p02

- [19] « CMIatrogenieintoxicationpharmacodependance.pdf ». Disponible sur: http://www.ifpssnc.nc/MyKv2/php/_DOCS/SEQUENCES/NH04649053/CMIatrogenieintoxicationpharmacodependance.pdf
- [20] « Article R5144-4 - Code de la santé publique - Légifrance ». https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006800553 (consulté le 7 mars 2022).
- [21] Société française de pharmacie clinique, *Dictionnaire française de l'erreur médicamenteuse*. Paris: Société française de pharmacie clinique, 2006.
- [22] A.-S. Promis, « Les médicaments à risque dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse: initiation de la démarche au niveau institutionnel et mise en place de plans d'action à l'Hôpital des Enfants », p. 182.
- [23] J. Mahé, « Erreurs médicamenteuses : définition, fréquence et gestion du risque », p. 7.
- [24] E. Masson, « Aminosides », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/53608/aminosides> (consulté le 13 janvier 2022).
- [25] R. S. Rea et B. Capitano, « Optimizing Use of Aminoglycosides in the Critically Ill », *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 28, n° 6, p. 596-603, déc. 2007, doi: 10.1055/s-2007-996406.
- [26] B. A. Molitoris, « Cell biology of aminoglycoside nephrotoxicity: newer aspects », *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 6, n° 4, p. 384-388, juill. 1997, doi: 10.1097/00041552-199707000-00013.
- [27] G. Beaucaire, « Does once-daily dosing prevent nephrotoxicity in all aminoglycosides equally? », *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 6, n° 7, p. 355-360, juill. 2000, doi: 10.1046/j.1469-0691.2000.00105.x.

- [28] P. Gallet, « Pharmacocinétique et pharmacodynamiques des aminosides dans la mucoviscidose, étude pédiatrique au CHU de Bordeaux », p. 103.
- [29] J. Nagai et M. Takano, « Entry of aminoglycosides into renal tubular epithelial cells via endocytosis-dependent and endocytosis-independent pathways », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 90, n° 4, p. 331-337, août 2014, doi: 10.1016/j.bcp.2014.05.018.
- [30] le rein et les médicaments. P. Cochat (Professeur des Universités, praticien hospitalier). mai 2004. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.emcped.2004.01.003>
- [31] M. E. De Broe *et al.*, « Early effects of gentamicin, tobramycin, and amikacin on the human kidney », *Kidney Int.*, vol. 25, n° 4, p. 643-652, avr. 1984, doi: 10.1038/ki.1984.69.
- [32] R. K. Chandrakanth, S. Raju, et S. A. Patil, « Aminoglycoside-resistance mechanisms in multidrug-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates », *Curr. Microbiol.*, vol. 56, n° 6, p. 558-562, juin 2008, doi: 10.1007/s00284-008-9123-y.
- [33] F. EZAITOUNI*, H. RHOUE, L. BENAMAR, N. OUZEDDOUN, R. BAYAHYA, L. BALAFREJ. « rein et aminosides.pdf ». De 1999. Disponible sur: <http://www.santetropicale.com>
- [34] G. L. Drusano, P. G. Ambrose, S. M. Bhavnani, J. S. Bertino, A. N. Nafziger, et A. Louie, « Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 45, n° 6, p. 753-760, sept. 2007, doi: 10.1086/520991.
- [35] P. J. Govaerts, J. Claes, P. H. van de Heyning, P. G. Jorens, J. Marquet, et M. E. De Broe, « Aminoglycoside-induced ototoxicity », *Toxicol. Lett.*, vol. 52, n° 3, p. 227-251, août 1990, doi: 10.1016/0378-4274(90)90033-i.

- [36] G. Kahlmeter et J. I. Dahlager, « Aminoglycoside toxicity - a review of clinical studies published between 1975 and 1982 », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 13 Suppl A, p. 9-22, janv. 1984, doi: 10.1093/jac/13.suppl_a.9.
- [37] E. A. Radigan, N. A. Gilchrist, et M. A. Miller, « Gestion des Aminoglycosides en Unité de Soins Intensifs », *J. Intensive Care Med.*, vol. 25, n° 6, p. 327-342, nov. 2010, doi: 10.1177/0885066610377968.
- [38] « Tobramycin disposition in ICU patients receiving a once daily regimen: population approach and dosage simulations ». <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3018027/> (consulté le 23 janvier 2022).
- [39] P. M. Waterman et R. B. Smith, « Tobramycin-curare interaction », *Anesth. Analg.*, vol. 56, n° 4, p. 587-588, août 1977, doi: 10.1213/00000539-197707000-00034.
- [40] J. Wong et G. Brown, « Does once-daily dosing of aminoglycosides affect neuromuscular function? », *J. Clin. Pharm. Ther.*, vol. 21, n° 6, p. 407-411, déc. 1996, doi: 10.1111/j.1365-2710.1996.tb00039.x.
- [41] « 5284_01032017_Interactions_Medicamenteuses.pdf ». Consulté le: 23 janvier 2022. [En ligne]. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/publications.documents/5284_01032017_Interactions_Medicamenteuses.pdf
- [42] « Interactions pharmacologiques - Pharmacologie clinique », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/facteurs-affectant-la-r%C3%A9ponse-aux-m%C3%A9dicaments/interactions-pharmacologiques> (consulté le 26 janvier 2022).

- [43] « The need for aminoglycosides in combination with β -lactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359634907000055> (consulté le 5 février 2022).
- [44] J. A. Martínez *et al.*, « Influence of empiric therapy with a beta-lactam alone or combined with an aminoglycoside on prognosis of bacteremia due to gram-negative microorganisms », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 54, n° 9, p. 3590-3596, sept. 2010, doi: 10.1128/AAC.00115-10.
- [45] Julien Juzwizyn. « Interactions médicamenteuses avec les antibiotiques ». 14 Mar 2018. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr>
- [46] W. A. Craig et S. C. Ebert, « Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review », *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.*, vol. 74, p. 63-70, 1990.
- [47] R. D. Moore, P. S. Lietman, et C. R. Smith, « Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration », *J. Infect. Dis.*, vol. 155, n° 1, p. 93-99, janv. 1987, doi: 10.1093/infdis/155.1.93.
- [48] M. Tod, C. Minozzi, G. Beaucaire, D. Ponsonnet, J. Cougnard, et O. Petitjean, « Isepamicin in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia: population pharmacokinetic-pharmacodynamic study », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 44, n° 1, p. 99-108, juill. 1999, doi: 10.1093/jac/44.1.99.
- [49] J. Blaser et C. König, « Once-daily dosing of aminoglycosides », *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.*, vol. 14, n° 12, p. 1029-1038, déc. 1995, doi: 10.1007/BF01590935.

- [50] K. Laczika *et al.*, « Renal tolerability of four different once-daily dose regimen of netilmicin in critical care patients », *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 109, n° 21, p. 840-844, nov. 1997.
- [51] « Dosage quotidien unique d'aminoglycosides chez les adultes immunodéprimés : une revue systématique - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9142773/> (consulté le 28 janvier 2022).
- [52] M. E. De Broe, L. Verbist, et G. A. Verpooten, « Influence of dosage schedule on renal cortical accumulation of amikacin and tobramycin in man », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 27 Suppl C, p. 41-47, mai 1991, doi: 10.1093/jac/27.suppl_c.41.
- [53] J. M. Prins, H. R. Büller, E. J. Kuijper, R. A. Tange, et P. Speelman, « Once-daily gentamicin versus once-daily netilmicin in patients with serious infections--a randomized clinical trial », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 33, n° 4, p. 823-835, avr. 1994, doi: 10.1093/jac/33.4.823.
- [54] F. Rougier *et al.*, « Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 47, n° 3, p. 1010-1016, mars 2003, doi: 10.1128/AAC.47.3.1010-1016.2003.
- [55] B. Veber, G. Demeilliers, I. Aimé. «Place des aminoglycosides en anesthésie-réanimation». Conférences d'actualisation 1999, p. 479-494.
- [56] M. Barza, J. P. Ioannidis, J. C. Cappelleri, et J. Lau, « Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis », *BMJ*, vol. 312, n° 7027, p. 338-345, févr. 1996, doi: 10.1136/bmj.312.7027.338.
- [57] M. Z. Ali et M. B. Goetz, « A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 24, n° 5, p. 796-809, mai 1997, doi: 10.1093/clinids/24.5.796.

- [58] « Limites de l'étude - Risque rénal - Risque rénale des aminosides dans le choc septique ». <https://123dok.net/article/limites-%C3%A9tude-risque-r%C3%A9nal-risque-r%C3%A9nale-aminosides-septique.4yrgevdvq> (consulté le 29 janvier 2022).
- [59] « Initial low-dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19207079/> (consulté le 29 janvier 2022).
- [60] « Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19046065/> (consulté le 29 janvier 2022).
- [61] F. S. Taccone *et al.*, « Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock », *Crit. Care Lond. Engl.*, vol. 14, n° 2, p. R53, 2010, doi: 10.1186/cc8945.
- [62] E. J. Begg, M. L. Barclay, et S. B. Duffull, « A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 39, n° 6, p. 605-609, juin 1995.
- [63] « Aminosides - EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/53608/aminosides> (consulté le 29 janvier 2022).
- [64] « Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8517507/> (consulté le 29 janvier 2022).
- [65] G. R. Matzke et R. F. Frye, « Drug administration in patients with renal insufficiency. Minimising renal and extrarenal toxicity », *Drug Saf.*, vol. 16, n° 3, p. 205-231, mars 1997, doi: 10.2165/00002018-199716030-00005.

- [66] M.-P. Mingeot-Leclercq et P. M. Tulkens, « Aminoglycosides: Nephrotoxicity », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 43, n° 5, p. 1003-1012, mai 1999, doi: 10.1128/AAC.43.5.1003.
- [67] « Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237886/> (consulté le 30 janvier 2022).
- [68] E. A. Radigan, N. A. Gilchrist, et M. A. Miller, « Management of aminoglycosides in the intensive care unit », *J. Intensive Care Med.*, vol. 25, n° 6, p. 327-342, déc. 2010, doi: 10.1177/0885066610377968.
- [69] « Antibiotic dosing in critical illness - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21398304/> (consulté le 30 janvier 2022).
- [70] Marie-Aline Robaux. «Efficacité in vivo de la perfusion continue versus dosage intermittent de la ceftazidime seule ou en association avec l'amikacine par rapport aux profils cinétiques humains chez un Pseudomonas... ». 2001/5/1
- [71] I. A. Bliziotis, G. Samonis, K. Z. Vardakas, S. Chrysanthopoulou, et M. E. Falagas, « Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials », *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.*, vol. 41, n° 2, p. 149-158, juill. 2005, doi: 10.1086/430912.
- [72] W. A. Craig, « Once-daily versus multiple-daily dosing of aminoglycosides », *J. Chemother. Florence Italy*, vol. 7 Suppl 2, p. 47-52, juin 1995.
- [73] « Haute Autorité de Santé - Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé ». https://www.has-sante.fr/jcms/c_665169/fr/strategie-d-antibiotherapie-et-prevention-des-resistances-bacteriennes-en-etablissement-de-sante (consulté le 31 janvier 2022).

- [74] « Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19713420/> (consulté le 31 janvier 2022).
- [75] B. Guery, F. Roblot, J.-L. Schmit, C. Strady, et E. Varon, « SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE Président : Jean-Paul Stahl Pôle de Médecine aiguë spécialisée, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex Tél : +33 (0)4 76 76 52 91 - Fax : +33 (0)4 76 76 55 69. Mail : JPStahl@chu-grenoble.fr », p. 62, 2009.
- [76] « Prise en charge du pied diabétique infecté. Texte court », *Médecine Mal. Infect.*, vol. 37, n° 1, p. 1-13, janv. 2007, doi: 10.1016/j.medmal.2006.09.002.
- [77] L. Dubourg, « Les aminosides : vers un équilibre bénéfice/risque », p. 24.
- [78] C. Bova, « Optimisation du traitement par aminosides chez les patients dialysés chroniques », p. 58, avr. 2019.
- [79] « Aminoglucósidos - PDF Free Download ». <https://coek.info/pdf-aminoglucosidos-4891a411abbab3d480427e5a7347a73090159.html> (consulté le 2 février 2022).
- [80] « Gestion des aminosides en réanimation. | Profils RNS ». <https://profiles.umassmed.edu/display/76523> (consulté le 2 février 2022).
- [81] A. Contrepois *et al.*, « Renal disposition of gentamicin, dibekacin, tobramycin, netilmicin, and amikacin in humans. », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 27, n° 4, p. 520-524, avr. 1985.

- [82] « Destruction et régénération des bactéries in vitro : une revue - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2097720/> (consulté le 2 février 2022).
- [83] R. Jm et T. Xg, « Evaluation de l'utilisation des antibiotiques en milieu hospitalier pédiatrique », p. 3.
- [84] E. Launay, E. Bingen, et R. Cohen, « Stratégies thérapeutiques dans les infections urinaires du nourrisson et de l'enfant », *Arch. Pédiatrie*, vol. 19, p. S109-S116, nov. 2012, doi: 10.1016/S0929-693X(12)71283-6.
- [85] A. D. Kashuba, A. N. Nafziger, G. L. Drusano, et J. S. Bertino, « Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 43, n° 3, p. 623-629, mars 1999, doi: 10.1128/AAC.43.3.623.
- [86] J. P. Langhendries *et al.*, « Adaptation in neonatology of the once-daily concept of aminoglycoside administration: evaluation of a dosing chart for amikacin in an intensive care unit », *Biol. Neonate*, vol. 74, n° 5, p. 351-362, nov. 1998, doi: 10.1159/000014053.
- [87] L. Leibovici, L. Vidal, et M. Paul, « Aminoglycoside drugs in clinical practice: an evidence-based approach », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 63, n° 2, p. 246-251, févr. 2009, doi: 10.1093/jac/dkn469.
- [88] R. Péquignot *et al.*, « Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the modification diet in renal disease formula », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 57, n° 9, p. 1638-1643, sept. 2009, doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02385.x.
- [89] T. Fraisse *et al.*, « Aminoglycosides use in patients over 75 years old », *Age Ageing*, vol. 43, n° 5, p. 676-681, sept. 2014, doi: 10.1093/ageing/afu023.

- [90] « Faulkner : Aspects uniques de l'utilisation des antimicrobiens dans... - Google Scholar ». <https://scholar.google.com/scholar>. Williamson, publication_year=2005(consulté le 28 mars 2022).
- [91] G. W. Roberts, P. M. Ibsen, et C. T. Schiøler, « Modified diet in renal disease method overestimates renal function in selected elderly patients », *Age Ageing*, vol. 38, n° 6, p. 698-703, nov. 2009, doi: 10.1093/ageing/afp168.
- [92] G. Cheymol, « Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy », *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 39, n° 3, p. 215-231, sept. 2000, doi: 10.2165/00003088-200039030-00004.
- [93] « [Amikacin pharmacokinetics in adults: a variability that question the dose calculation based on weight] - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19463252/> (consulté le 3 février 2022).
- [94] A. Plummer, M. Wildman, et T. Gleeson, « Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 9, 2016, doi: 10.1002/14651858.CD006682.pub5.
- [95] « Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28349527/> (consulté le 3 février 2022).
- [96] P. M. Beringer, A. A. Vinks, R. W. Jelliffe, et B. J. Shapiro, « Pharmacokinetics of tobramycin in adults with cystic fibrosis: implications for once-daily administration », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 44, n° 4, p. 809-813, avr. 2000, doi: 10.1128/AAC.44.4.809-813.2000.
- [97] P. Jeanmougin et J. Bel, « Antibiothérapie chez la femme enceinte et allaitante », *EMC-Traité Médecine Akos*, vol. 9, n° 1, p. 1-7, 2014.

- [98] S. Couderc et N. Picard, « Le suivi thérapeutique pharmacologique », *Actual. Pharm.*, vol. 56, n° 570, p. 47-50, nov. 2017, doi: 10.1016/j.actpha.2017.09.010.
- [99] E. J. Begg, M. L. Barclay, et C. J. M. Kirkpatrick, « The therapeutic monitoring of antimicrobial agents », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 47, n° 1, p. 23-30, 1999, doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00850.x.
- [100] « Le dosage des médicaments pour suivi thérapeutique : l'expérience du service de Pharmaco-Toxicologie du CHU Mohammed VI Marrakech THÈSE PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/11/2018 PAR Mlle Hanane AOUIDATE Née Le 26 Novembre 1991 à Youssoufia - Recherche Google ». <https://www.google.com/search?q>.
- [101] « PREMAUD A. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique du mycophénolate mofétil dans le traitement anti-rejet de greffe. Thèse de doctorat : Biologie Sciences Santé. Limoges : Université de Limoges. 2004. Disponible sur <<http://epublications.unilim.fr/theses/2004/premaud-aurelie/premaud-aurelie.pdf>> - Recherche Google ».
- [102] C. M. Kirkpatrick, S. B. Duffull, et E. J. Begg, « Pharmacokinetics of gentamicin in 957 patients with varying renal function dosed once daily », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 47, n° 6, p. 637-643, juin 1999, doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00938.x.
- [103] E. J. Begg et M. L. Barclay, « Aminoglycosides--50 years on », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 39, n° 6, p. 597-603, juin 1995.
- [104] E. Masson, « Suivi thérapeutique pharmacologique de l'amikacine », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/61337/suivi-therapeutique-pharmacologique-de-l-amikacine>.

- [105] « SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DE DE LA GENTAMICINE Présenté par : Saoula khadidja Beladgham Yamina Soutenu le : 13-07- 2017 ». Disponible sur: <https://www.google.com/search?q>.
- [106] D. A. Stead, « Current methodologies for the analysis of aminoglycosides », *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. App.*, vol. 747, n° 1, p. 69-93, sept. 2000, doi: 10.1016/S0378-4347(00)00133-X.
- [107] « The immunoassay handbook (Livre, 1994) [WorldCat.org] ». <https://www.worldcat.org/title/immunoassay-handbook/oclc/468219191> (consulté le 24 avril 2022).
- [108] « Notions complémentaires ». <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/dosage-des-medicaments-suivi-therapeutique-pharmacologique/41-principes-des-methodes-de-dosage-notion-de-sensibilite-et-precision/88-notions-complementaires>
- [109] A. Marzo et L. Dal Bo, « Chromatography as an analytical tool for selected antibiotic classes: a reappraisal addressed to pharmacokinetic applications », *J. Chromatogr. A*, vol. 812, n° 1-2, p. 17-34, juill. 1998, doi: 10.1016/s0021-9673(98)00282-9.
- [110] « Use of liquid chromatography-mass spectrometry in the analysis of residues of antibiotics in meat and milk - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9691310/>.
- [111] R. E. Hornish et J. R. Wiest, « Quantitation of spectinomycin residues in bovine tissues by ion-exchange high-performance liquid chromatography with post-column derivatization and confirmation by reversed-phase high-performance liquid chromatography–atmospheric pressure chemical ionization tandem mass spectrometry », *J. Chromatogr. A*, vol. 812, n° 1, p. 123-133, juill. 1998, doi: 10.1016/S0021-9673(98)00368-9.

- [112] H. Abbasi et K.-E. Hellenäs, « Modified determination of dihydrostreptomycin in kidney, muscle and milk by HPLC† », *Analyst*, vol. 123, n° 12, p. 2725-2727, janv. 1998, doi: 10.1039/A804910F.
- [113] « R. Snyder, J. J. Kirkland and J. L. Glajch: Practical HPLC Method Development. Second edition, XXVI and 765 pages, numerous figures and tables. John Wiley & Sons, Inc., New York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto 1997. Price: 70.00 £. - Kruse - 1997 - Food / Nahrung - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/food.19970410622> (consulté le 26 avril 2022).
- [114] I. Brondz, « Development of fatty acid analysis by high-performance liquid chromatography, gas chromatography, and related techniques », *Anal. Chim. Acta*, vol. 465, p. 1-37, août 2002, doi: 10.1016/S0003-2670(01)01467-2.
- [115] « Chemical Derivatization in Liquid Chromatography, Volume 7 - 1st Edition ». <https://www.elsevier.com/books/chemical-derivatization-in-liquid-chromatography/lawrence/978-0-444-41429-8> (consulté le 26 avril 2022).
- [116] *LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (1)*. 2009.
- [117] « Cespharm - Rôle du pharmacien ». <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien> (consulté le 14 février 2022).
- [118] « Quel est le rôle du pharmacien correspondant ? – EM SERVICES ». https://emservice.fr/ems/index.php/2019/10/14/breve_csg_octobre_2019/ (consulté le 26 février 2022).
- [119] « Les autres missions du pharmacien d'officine – Guide de stage de pratique professionnelle en officine ». <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/les-autres-missions-du-pharmacien-dofficine/> (consulté le 26 février 2022).

- [120] J. F. MENGUY, « Pharmaciens d’officine : certaines prestations de conseil sont encadrées ! - WebLex ». <https://www.weblex.fr/weblex-actualite/pharmaciens-dofficine-certaines-prestations-de-conseil-sont-encadrees> (consulté le 26 février 2022).
- [121] E. Masson, « Place du pharmacien d’officine dans l’éducation thérapeutique du patient diabétique », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/775033/place-du-pharmacien-dofficine-dans-leducation-ther> (consulté le 1 mars 2022).
- [122] « Les autres missions du pharmacien d’officine – Guide de stage de pratique professionnelle en officine ». <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/les-autres-missions-du-pharmacien-dofficine/> (consulté le 12 février 2022).
- [123] « définition de l’éducation thérapeutique », *santeparticipative*. <https://www.sante-participative.org/dfinition-de-leducation-thrapeutique> (consulté le 26 février 2022).
- [124] « Éducation thérapeutique du patient ». 19 jui. 2014. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr> »
- [125] « Quel est la différence entre “information” et “éducation” ? - Polyarthrite Rhumatoïde en 100 questions ». https://www.rhumatismes.net/index.php?id_q=1500 (consulté le 18 février 2022).
- [126] « Éducation thérapeutique du patient, le pharmacien joue un rôle indispensable souvent méconnu | Cyclamed », 21 octobre 2020. <https://www.cyclamed.org/education-therapeutique-du-patient-le-pharmacien-joue-un-role-indispensable-souvent-meconnu-9749/> (consulté le 16 février 2022).
- [127] « Education thérapeutique du patient (ETP) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp (consulté le 21 février 2022).

- [128] « Structuration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient dans le champ des maladies chroniques », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_601290/fr/structuration-d-un-programme-d-education-therapeutique-du-patient-dans-le-champ-des-maladies-chroniques (consulté le 26 février 2022).
- [129] F.-Z. BANDADI, « LA PHARMACIE CLINIQUE EN PRATIQUE: EXPERIENCE DE SA MISE EN PLACE DANS QUATRE SERVICES CLINIQUES DE L'HOPITAL », 2020.
- [130] A. Weber, « Bon usage et informations pratiques sur les antibiotiques : Création d'un site internet destiné à l'équipe officinale », other, UHP - Université Henri Poincaré, 2009. Consulté le: 3 avril 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731989>
- [131] O. Triqueneaux, *Les conseils de votre pharmacien en 200 questions*. Paris: De Vecchi, 2005.
- [132] « www.ordre.pharmacien.fr éducation thérapeutique du patient: rôle du pharmacien. Par Stéphane Jacquemet et Agnès Certain.2000». Disponible sur: <https://www.google.com/search?q=www.ordre.pharmacien>.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
 - D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَقْسَمُ بِاللَّهِ الْكَبِيرِ

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف

لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية،

وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته

الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب

السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء

القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق

أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف

زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَىٰ هَذَا قَوْلٌ شَهِيدٌ

