

SUIVI PHARMACOCINÉTIQUE DE LA VANCOMYCINE ET DES AMINOSIDES

POPULATIONS PÉDIATRIQUE ET NÉONATALE

Guide élaboré par Audrey-Anne Longpré, pharmacienne en pédiatrie, Hôpital Fleurimont
et Camille Dufort-Rouleau, pharmacienne en pédiatrie et en néonatalogie, Hôpital Fleurimont
Guide révisé par le comité d'antibiogouvernance du CIUSSS de l'Estrie-CHUS

Juillet 2020

Mise à jour : Novembre 2020

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|------------------------------------|
| PRINCIPES GÉNÉRAUX | 4 |
| VANCOMYCINE | 5 |
| GENTAMICINE ET TOBRAMYCINE..... | 5 |
| RÉGIME STANDARD | 6 |
| RÉGIME UNIQUOTIDIEN..... | 7 |
| POPULATION FYBROSE KYSTIQUE | 8 |
| RÉFÉRENCES | 9 |
| ANNEXE – TABLEAU RÉSUMÉ POUR LE SUIVI PHARMACOCINÉTIQUE EN PÉDIATRIE ET EN NÉONATALOGIE | ERREUR ! SIGNET NON DEFINI. |

PRINCIPES GÉNÉRAUX

Ce guide vise à épauler les cliniciens dans le suivi de la vancomycine et des aminoglycosides chez la population pédiatrique et néonatale. Vous y trouverez des recommandations sur les meilleurs marqueurs pharmacocinétiques pour le suivi de l'efficacité et de l'innocuité de ces agents, les cibles visées et les tests de laboratoires requis ainsi que les moments appropriés pour réaliser ces tests. Étant donné la grande variété d'infections traitées par ces agents et les particularités relatives aux différentes périodes du développement de l'enfant, aucune dose n'est proposée dans ce guide. Nous vous invitons à vous référer à vos protocoles internes ou aux lignes directrices disponibles selon la pathologie à traiter pour déterminer la posologie appropriée.

VANCOMYCINE

Le meilleur marqueur d'efficacité et d'innocuité pour la vancomycine est le calcul de l'aire sous la courbe sur 24h (ASC). Pour calculer un ASC, nous devons avoir deux dosages faits à l'état d'équilibre. Concrètement, un creux et un pic seront prélevés sur la 4^e dose de vancomycine soit juste avant l'administration de la dose et 1h après la fin de l'infusion. Le calcul de l'ASC sera fait par les pharmaciennes de pédiatrie. Si le calcul de l'ASC n'est pas disponible, l'utilisation du creux pour estimer l'efficacité et l'innocuité peut être adéquate. Lors d'un changement de dose ou de fréquence d'administration, les dosages de vancomycine devront être faits à nouveau sur la 4^e dose du nouveau régime. Lorsque la posologie est stable, il est recommandé de faire des dosages de vancomycine et de créatinine 1-2 x/semaine pour s'assurer qu'il n'y a pas d'accumulation de la molécule ou de néphrotoxicité. Dans ce cas, il est raisonnable de faire seulement un creux afin de diminuer les prises de sang. Si le patient présente des facteurs de risque de néphrotoxicité (médicaments néphrotoxiques, admissions aux soins intensifs, instabilité hémodynamique, opération importante, déshydratation, etc.), des dosages de vancomycine et de créatinine doivent être faits à ce moment.

| Valeurs ciblées pour la vancomycine | |
|-------------------------------------|---|
| Creux | 10-15 mcg/ml (la cible peut varier selon l'infection) |
| ASC 24h | 400-600 mg*h/L |
| Pic | N/A (sert au calcul pharmacocinétique) |
| Moment du prélèvement | |
| Creux | Juste avant l'administration de la dose |
| Pic | 1 heure après la fin de l'infusion |

GENTAMICINE ET TOBRAMYCINE

Dans un contexte de pharmacoéconomie, la gentamicine doit être réservée pour les cas suivants :

- enfant de moins de 1 an;
- synergie pour le traitement de l'endocardite;
- traitement de la brucellose ou de la tularémie.

L'utilisation de la tobramycine est préférable lorsque le contexte clinique le permet.

RÉGIME STANDARD

Population visée : Néonatalogie, enfants < 3 mois, synergie contre les organismes à gram +

Le régime standard est habituellement donné aux 8 heures chez les patients de plus de 30 jours et qui ont une bonne fonction rénale. Chez les nouveau-nés, la fréquence d'administration des aminosides varie grandement allant du q48h aux q8h selon leur âge post-conceptionnel afin de tenir compte de l'immaturité de leurs reins. Il s'agit tout de même du régime standard puisque les doses par kilogramme sont plus petites. Il ne faut pas le confondre avec le régime unquotidien puisque les cibles pharmacocinétiques sont différentes. L'efficacité des aminosides se mesurent avec un pic et l'innocuité avec un creux. Le pic doit être prélevé 30 minutes après la fin de l'infusion et le creux juste avant l'administration de la dose. Les dosages doivent être faits sur la 3^e dose ou après 48h de traitement. Si on croit cesser l'antibiotique après 48h, il est raisonnable d'attendre à ce moment avant de faire des dosages. Les dosages pourront être faits si l'antibiotique se poursuit. Toutefois, si le patient a une augmentation de sa créatinine, ou tout autre facteur de néphrotoxicité (médicaments néphrotoxiques, admissions aux soins intensifs, instabilité hémodynamique, opération importante, déshydratation, etc.), les dosages doivent être faits pour s'assurer qu'ils ne sont pas toxiques. Lorsque la posologie est stable, il est recommandé de faire des dosages d'aminoside et de créatinine 1-2 x/semaine pour s'assurer qu'il n'y a pas d'accumulation de la molécule ou de néphrotoxicité. Un test auditif est recommandé pour le suivi de l'ototoxicité lorsque le traitement est de plus de 2 semaines.

| Valeurs ciblées pour les aminosides – régime standard | | |
|--|---|-----------------------|
| | Pic (mcg/ml) | Creux (mcg/ml) |
| Synergie | 3-5 | < 1 |
| Infection urinaire | 4-6 | 0.5-1 |
| Infection sévère | 6-8 | 0.5-1 |
| Infection menaçant la vie | 8-10 | 1-2 |
| Moment du prélèvement | | |
| Creux | Juste avant l'administration de la dose | |
| Pic | 30 minutes après la fin de l'infusion | |

RÉGIME UNIQUOTIDIEN

Population visée : Enfants \geq 3 mois. Peut être utilisé chez les enfants \geq 1 mois ou \geq 44 semaines d'âge corrigé pour les enfants prématurés. Par contre, il y a moins de données pour ce groupe d'âge.

Exclusion : Néonatalogie ou enfants prématurés $<$ 44 semaines d'âge corrigé, synergie.

Le régime uniquotidien est donné aux 24h à des doses plus élevées. Cette méthode permet de diminuer l'exposition aux aminosides sur 24h puisqu'il y aura une période de quelques heures où l'aminoside ne sera plus détectable dans le sang. Cette méthode est possible puisque les aminosides possèdent un effet post-antibiotique qui persiste environ 4-6 h après l'élimination de l'antibiotique du système sanguin. En d'autres mots, la suppression de la réplication bactérienne est maintenue plusieurs heures après l'élimination de l'aminoside. Le suivi des creux nous permet de suivre l'innocuité du traitement. Par contre, il ne donne pas d'information sur l'efficacité de celui-ci. Dans la littérature, il n'y a pas de consensus pour des valeurs cibles pour le pic lorsque le régime uniquotidien est utilisé. Si un pic est prélevé afin d'évaluer l'efficacité, on suggère de viser un niveau 2-3 x plus élevé que ceux visés dans le régime standard. Un prélèvement pourrait aussi être effectué 18h après la fin de l'infusion afin de s'assurer que l'intervalle sans antibiotique ne dépasse pas la durée habituelle de l'effet post-antibiotique. Les dosages peuvent être faits après l'administration d'une seule dose. Lorsque la posologie est stable, il est recommandé de faire des dosages d'aminoside et de créatinine 1-2 x/semaine pour s'assurer qu'il n'y a pas d'accumulation de la molécule ou de néphrotoxicité. Toutefois, si le patient a une augmentation de sa créatinine, ou tout autre facteur de néphrotoxicité (médicaments néphrotoxiques, admissions aux soins intensifs, instabilité hémodynamique, opération importante, déshydratation, etc.), les dosages d'aminosides et de créatinine doivent être faits pour s'assurer qu'ils ne sont pas toxiques. Un test auditif est recommandé pour le suivi de l'ototoxicité lorsque le traitement est de plus de 2 semaines.

| Valeurs ciblées pour les aminosides – Régime uniquotidien | |
|---|---|
| Creux | Indétectable |
| Pic (facultatif) | 20-35 mcg/ml |
| C18 (facultatif) | Détectable, mais $<$ 1 mcg/ml |
| Moment du prélèvement | |
| Creux | Juste avant l'administration de la dose |
| Pic | 1 heure après la fin de l'infusion |
| C18 | 18 heures après la fin de l'infusion |

TOBRAMYCINE POUR LES PATIENTS ATTEINTS DE FIBROSE KYSTIQUE

Chez les patients atteints de fibrose kystique, il est recommandé d'utiliser la tobramycine en unquotidien puisque celle-ci offre une bonne couverture pour le pseudomonas vs la gentamicine. Le meilleur marqueur d'efficacité pour cette bactérie est le ratio Pic/CMI = 8-10. La CMI de la tobramycine pour le pseudomonas est fournie par le laboratoire de microbiologie pour les cultures d'expectoration des patients fibrose kystique. Le pic sera calculé à partir de deux niveaux prélevés 2 heures et 8 heures après la fin de l'infusion de la tobramycine. Ces deux niveaux permettront de calculer une pente afin de déterminer le pic au temps zéro. Ces prélèvements peuvent être faits dès que la première dose ait été administrée puisqu'il n'y a pas d'accumulation de la molécule au fil du temps vu que les niveaux sériques deviennent indétectables entre chaque dose. Toutefois, si le traitement est débuté la fin de semaine, il est acceptable d'attendre le lundi lorsqu'une pharmacienne sera disponible pour faire l'analyse pharmacocinétique. Dans ce cas, un creux permettra d'évaluer l'innocuité et un niveau 18 heures après la fin de l'infusion permettra d'évaluer en partie l'efficacité. Lorsque la posologie est stable, il est recommandé de faire des dosages d'aminoside et de créatinine 1-2 x/semaine pour s'assurer qu'il n'y a pas d'accumulation de la molécule ou de néphrotoxicité. Toutefois, si le patient a une augmentation de sa créatinine, ou tout autre facteur de néphrotoxicité (médicaments néphrotoxiques, admissions aux soins intensifs, instabilité hémodynamique, opération importante, déshydratation, etc.), les dosages de tobramycine et de créatinine doivent être fait pour s'assurer qu'ils ne sont pas toxiques. Un test auditif est recommandé pour le suivi de l'ototoxicité lorsque le traitement est de plus de 2 semaines.

| Valeurs ciblées pour les aminosides – Population FKP | |
|--|---|
| Pic/CMI | 8-10 |
| Creux | Indétectable |
| Pic calculé | 20-40 mcg/ml (variable selon la CMI) |
| C18 (facultatif) | Détectable, mais < 1 mcg/ml |
| Moment du prélèvement | |
| C2 | 2 heures après la fin de l'infusion |
| C8 | 8 heures après la fin de l'infusion |
| OU | |
| Creux | Juste avant l'administration de la dose |
| C18 | 18 heures après la fin de l'infusion |

RÉFÉRENCES

1. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society by America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm* 2020; 77: 835–64. doi:10.1093/ajhp/zxa036
2. Monographie Gentamicine, Pediatric & Neonatal Lexi-Drugs, Lexicomp, Wolters Kluwer, application mobile consultée en juillet 2020
3. Monographie Tobramycine, Pediatric & Neonatal Lexi-Drugs, Lexicomp, Wolters Kluwer, application mobile consultée en juillet 2020
4. Melinda K. Lacy, David P. Nicolau, Charles H. Nightingale, Richard Quintiliani; The Pharmacodynamics of Aminoglycosides, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 27, Issue 1, 1 July 1998, Pages 23–27.
5. Kashuba AD., Nafziger AN., Drusano GL. et Bertino JS. Optimizing Aminoglycoside Therapy for Nosocomial Pneumonia Caused by Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob. Agents Chemother.* Mar 1999; Vol 43(3) : 623-9.

Annexe - Tableau résumé pour le suivi pharmacocinétique en pédiatrie et en néonatalogie

| | | Paramètres PK | Valeurs ciblées | Moment du prélèvement | |
|---|--------------|---|---|---|---|
| Vancomycine | | Creux | 10-15 mcg/ml | Juste avant l'administration de la dose | |
| | | Pic | N/A* | 1 heure après la fin de l'infusion | |
| | | ASC 24h | 400-600 mg-h/L | <i>Sera calculé par la pharmacie</i> | |
| Aminosides (Gentamicine et Tobramycine) | Standard | Synergie | Creux | < 1 mcg/ml | Juste avant l'administration de la dose |
| | | | Pic | 3-5 mcg/ml | 30 minutes après la fin de l'infusion |
| | | Infection urinaire | Creux | 0.5-1 mcg/ml | Juste avant l'administration de la dose |
| | | | Pic | 4-6 mcg/ml | 30 minutes après la fin de l'infusion |
| | | Infection sévère + SNC | Creux | 0.5-1 mcg/ml | Juste avant l'administration de la dose |
| | | | Pic | 6-8 mcg/ml | 30 minutes après la fin de l'infusion |
| | | Infection menaçant la vie | Creux | 1-2 mcg/ml | Juste avant l'administration de la dose |
| | | | Pic | 8-10 mcg/ml | 30 minutes après la fin de l'infusion |
| | Uniquotidien | Non fibrose kystique | Creux | Indétectable | Juste avant l'administration de la dose |
| | | | Pic | 20-35 mcg/ml | 1 heure après la fin de l'infusion |
| | | | C18 | Détectable, mais < 1 mcg/ml | 18 heures après la fin de l'infusion |
| | | Fibrose kystique (Tobramycine uniquement) | C2 | N/A* | 2 heures après la fin de l'infusion |
| | | | C8 | N/A* | 8 heures après la fin de l'infusion |
| | | | Creux | Indétectable | <i>Sera calculé par la pharmacie</i> |
| | | | Pic calculé | 20-40 mcg/ml | <i>Sera calculé par la pharmacie</i> |
| | | | Pic/CMI | 8-10 | <i>Sera calculé par la pharmacie</i> |
| OU | | | | | |
| Creux | | Indétectable | Juste avant l'administration de la dose | | |
| C18 | | Détectable, mais < 1 mcg/ml | 18 heures après la fin de l'infusion | | |

* Il n'y a pas de valeurs cibles pour ces paramètres pharmacocinétiques. Les résultats de ces prélèvements serviront pour les calculs pharmacocinétiques. Ces niveaux doivent tout de même être prélevés.

