

Messages clés :

- Pas de dosage du taux pic en routine
- Le taux résiduel ciblé est de 10 – 15 mg/L (sauf situations particulières)
- La perfusion en dose intermittente est le mode de choix pour l'administration IV chez l'enfant aux HUG
- La relation entre la toxicité et les concentrations sériques n'est pas clairement établie. Des effets néphrotoxiques sont rares sous monothérapie et normalement réversibles.

Posologie

N'hésitez pas à contacter l'infectiologue au **33763** en cas de question !

Prématuré et Nouveau-né			
VANCOMYCINE	Age gestationnel [semaines]	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux résiduel ciblé : 10-15 mg/L (infections sévères 15 – 20 mg/L)	< 27	15	24
	27 – 34	15	18
	35 – 42	15	12
	≥ 43	15	6

Enfant > 1 mois – 18 ans			
VANCOMYCINE	Situation clinique	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux résiduel ciblé : 10-15 mg/L (infections sévères 15 – 20 mg/L)	Infection modérée	10 (max. 500 mg/dose)	6
	Infection du SNC	15	6
	Infections sévères	15	6
	Insuffisance rénale, Cl_{créat}		
	30 – 50 mL/min	10	12
	10 - 29 mL/min	10	18 – 24
	< 10 ml/min, hémodialyse	10	Donner 1 dose, puis selon taux

- **Dose maximale** : 15 mg/kg/dose (dose journalière maximale totale : 2 g/j). Pour les cas particuliers où une dose supérieure semble nécessaire selon les taux plasmatiques, veuillez consulter les infectiologues au **33763**.

Administration

- Perfusion IV sur 60 minutes par VVP, concentration max. 5 mg/mL, débit max. 15 mg/kg/h.
- Si restriction hydrique : concentration 10 mg/mL et perfusion par VVC.
- L'injection IM n'est pas recommandée (risque de nécrose tissulaire).
- Pour plus d'infos sur l'administration et la compatibilité: **Assistance pharmaceutique au 31080** ou http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf

TDM (therapeutic drug monitoring)

- Chez les nouveau-nés et les enfants, le TDM est indiqué pour améliorer l'efficacité du traitement.
- Mesurer le taux résiduel **avant la 4^{ème} dose** après le début du traitement. Pour des raisons organisationnelles, afin d'éviter des retards dans l'administration de la vancomycine, **prélever le taux 2h avant l'heure prévue de la prochaine dose**. Ceci permet de recevoir le résultat du laboratoire dans les temps et de ne pas décaler l'administration.
- Cas particulier : lors d'infection sévère où les taux visés sont de 15-20 mg/L chez les enfants prématurés d'AG <35 sem (intervalle d'administration > 12h), une mesure du taux résiduel avant la 3^e dose après le début du traitement peut être réalisée pour anticiper un éventuel sous-dosage. Pour plus d'informations, veuillez consulter les infectiologues au **33763**.
- Un **taux pic** n'est **généralement pas nécessaire**.

- Recontrôler le taux résiduel après 3 doses (à l'équilibre)
- Le taux résiduel est l'indicateur pour l'effet antibactérien !
- Questions sur TDM / adaptation selon taux et effets indésirables sévères : **pharmacologie clinique 32747**

PROTOCOLE STANDARD, DOSAGE A L'EQUILIBRE Taux résiduel ciblé 10 – 15 mg/L (infections sévères 15 – 20 mg/L)		
Résiduel	Intervalle actuel	Action proposée
< 10 mg/L	24 heures	Raccourcir l'intervalle à 18 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux après 3 doses.
	18 heures	Raccourcir l'intervalle à 12 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux après 3 doses.
	12 heures	Raccourcir l'intervalle à 6 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux après 3 doses.
	6 heures	Maintenir l'intervalle de 6 heures, augmenter la dose selon : $dose_{nouvelle} = \frac{concentration_{ciblée} \times dose_{ancienne}}{concentration_{mesurée}}$
>15 mg/L - < 20 mg/L	(correcte pour âge/fonction rénale)	Augmenter l'intervalle par tranche de 6 heures (ex. si intervalle 12h, passer à 18h). Contrôler le taux après 3 doses.
≥ 20 mg/L	(correcte pour âge/fonction rénale)	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler le taux dans 12 heures et adapter la posologie et l'intervalle en fonction du résultat.

- Un taux résiduel plasmatique ≥ 20 mg/L pourrait indiquer que la fonction rénale a été surestimée ou est en train de se péjorer. Pour plus d'informations sur l'adaptation posologique dans cette situation, veuillez consulter la pharmacologie clinique au **32747**.

Informations supplémentaires

- La vancomycine est un antibiotique de type glycopeptidique. **L'effet antibactérien étant exposition-dépendant**, la concentration résiduelle est un meilleur indicateur de l'effet antibactérien que la concentration pic. Le dosage de la concentration pic n'est nécessaire que pour des situations très particulières.
- Chez les nouveau-nés et les enfants, le TDM est **indiqué pour** être certain d'atteindre des concentrations résiduelles suffisantes étant donné la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, surtout de la demi-vie et de la clairance rénale. Le TDM est aussi recommandé chez les patients aux soins intensifs, en cas d'insuffisance rénale, de réponse thérapeutique insuffisante ou de co-traitement avec des substances néphrotoxiques. Pourtant, il n'est pas bien établi quelle concentration résiduelle devrait être atteinte pour quelle indication afin d'augmenter l'efficacité.
- Une grande partie des effets **néphro- et ototoxiques (cochléotoxique)** rapportés jusque dans les années 1980 étaient liés à la présence d'impuretés dans le produit. Depuis la disponibilité de produits purifiés, la survenue de ces événements a beaucoup diminué. Les éventuels effets néphrotoxiques ou ototoxiques sont réversibles à l'arrêt de la vancomycine.

La relation entre la néphrotoxicité et les concentrations sériques n'est pas clairement établie et il n'y a pas d'évidence d'une association entre les concentrations sériques et l'ototoxicité. Le monitoring des concentrations sériques afin de diminuer le risque d'effets indésirables est controversé. Cependant, le dosage de la concentration résiduelle reste indiqué en cas d'insuffisance rénale et de co-traitement avec des substances néphrotoxiques et/ou ototoxiques.

- L'administration en IV continu est actuellement proposée aux HUG chez les adultes en cas de traitement prolongé et d'infections compliquées (ostéite, endocardite). La **perfusion continue** permet d'obtenir des taux thérapeutiques plus rapidement et plus constants que la perfusion intermittente, mais une supériorité clinique n'est pas prouvée actuellement. La perfusion continue nécessite une dose de charge. Chez les enfants, il n'y a que peu de données disponibles. Ce mode d'administration n'a pas été testé en comparaison avec une administration intermittente. Les données actuelles ne permettent donc

pas de conclure à un avantage par rapport à la perfusion intermittente qui reste le mode d'administration de premier choix.

- **Pharmacocinétique** : la distribution de la vancomycine est rapide chez l'adulte (30 à 60 minutes) mais peut aller jusqu'à 3 heures chez le nouveau-né et le prématuré. La vancomycine se distribue dans tous les tissus et liquides, mais la pénétration dans le LCR est faible (7-14%), bien qu'elle augmente en cas de méningite. La vancomycine est éliminée essentiellement par les reins. La demi-vie dépend de la fonction rénale, surtout de la filtration glomérulaire. La demi-vie est environ de 10 heures chez le prématuré, 7 heures chez le nouveau-né à terme, 4 heures chez le nourrisson, 2 à 3 heures chez l'enfant et 5 à 8 heures chez l'adolescent et l'adulte.

Questions sur infection / indication des aminoglycosides : **Infectiologie 33763**

Questions sur TDM / adaptation selon taux et effets indésirables sévères : **Pharmacologie clinique 32747**

Questions sur l'administration et la compatibilité : **Assistance pharmaceutique 31080**

Références : Young T, Mangum B. Neofax 2010: a manual of drugs used in neonatal care. 23 ed. 2010 Montvale: Thomson Reuters / The Harriet Lane handbook of pediatric antimicrobial Therapy. 1st ed. 2009 Philadelphia: Elsevier Mosby / Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and neonatal dosage handbook. 18th ed. 2011-2012 Lexicomp / Neonatal formulary. Online comments. 6 ed. Vol. 2011 London: BMJ / de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. Clin Pharmacokinet 2004;43:417-40 / Moise-Broder PA. Vancomycine. Dans: *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Burton ME et al. Editors. 2006 Lippincott Williams & Wilkins. p. 328-40 / Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66:82-98 / Plan O, Cambonie G, Barbotte, E et al. Continuous-infusion of vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F418-21 / Borderon JC, Laugier J, Chamboux C et al. [Continuous infusion of vancomycin during the neonatal period]. Pathol Biol (Paris) 1994;42:525-9 (abstract) / Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF et al. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. Br J Clin Pharmacol 1998;46:163-7 / Wainio MF et al. The pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale for administering vancomycin via continuous infusion. J Clin Pharm Ther 2015;40:259-65 / Mudd PA. Ototoxicity. <http://emedicine.medscape.com/article/857679-overview>