

## Messages clés :

- Pas de mesure 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 ou âge corrigé [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 (max. 1g/dose)	6
	<b>Insuffisance rénale, Cl<sub>créat</sub></b>		
	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 (4g/j si inf. sévère). 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 (Vancomycine ser. HUG 50 mg/10 mL ou à préparer dans l'unité), débit max. 15 mg/kg/h.
- Si restriction hydrique : concentration 10 mg/mL (à préparer dans l'unité) 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](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.
- Contrôler le taux résiduel **avant la 4<sup>ème</sup> dose** après le début du traitement ou après chaque changement posologique. 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 chez les enfants prématurés d'AG <35 sem (intervalle d'administration 18 ou 24h), où les taux ciblés sont de 15-20 mg/L, une mesure du taux résiduel avant la 3<sup>e</sup> 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.

- Recontrôler le taux résiduel après 3 doses (= à l'équilibre)
- Si durée du traitement > 5 jours, contrôler au min 1x / sem le taux résiduel (Cmin) et la fonction rénale, en particulier lors de facteurs de risques (atteinte rénale, co-médication avec des substances néphrotoxiques (ex. AINS). Risques/ bénéfices à discuter au cas par cas en cas de difficultés/ limitations liées aux prélèvements sanguins (ex. NN/prématurés)
- Le taux résiduel est l'indicateur pour l'effet antibactérien !
- Questions sur TDM / adaptation selon taux et effets indésirables sévères : **pharmacologie clinique 32747**
- La mesure du **taux pic** (Cmax) n'est **généralement pas nécessaire**.

PROTOCOLE STANDARD, DOSAGE A L'EQUILIBRE Taux résiduel ciblé 10 – 15 mg/L (infections sévères 15 – 20 mg/L)		
Taux résiduel	Intervalle actuel	Action proposée
< 10 mg/L	24 heures	Raccourcir l'intervalle à 18 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4 <sup>e</sup> dose.
	18 heures	Raccourcir l'intervalle à 12 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4 <sup>e</sup> dose.
	12 heures	Raccourcir l'intervalle à 6 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4 <sup>e</sup> dose.
	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	(correct pour âge/fonction rénale)	Augmenter l'intervalle par tranche de 6 heures (ex. si intervalle 12h, passer à 18h). Contrôler le taux résiduel avant la 4 <sup>e</sup> dose.
≥ 20 mg/L	(correct pour âge/fonction rénale)	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler le taux résiduel après 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 bactéricide est exposition-dépendant (AUC0-24h/MIC)**. L'**AUC0-24h** ne pouvant être monitorée en routine, il a été montré que le taux résiduel (= concentration résiduelle, Cmin) était corrélé à cette AUC et était un meilleur indicateur de l'effet antibactérien que le taux pic (= concentration pic, Cmax). La mesure du taux pic n'est nécessaire que pour des situations très particulières.
- L'index thérapeutique de la vancomycine est étroit. 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.
- La **néphrotoxicité** reste l'effet indésirable le plus redouté. La relation concentration-néphrotoxicité n'est pas clairement établie. L'incidence de néphrotoxicité semble toutefois à nouveau en augmentation possiblement en lien avec l'augmentation des taux ciblés (Taux >= 15 mg/L plus à risque). L'**ototoxicité** en monothérapie est très rare. Les données disponibles sont pauvres et n'indiquent pas de relation entre la concentration et l'ototoxicité. Les éventuels effets néphrotoxiques ou ototoxiques sont réversibles à l'arrêt du traitement.
- La survenue d'effets indésirables **cutanés** (érythème au niveau du thorax « red man syndrome ») est liée à une vitesse de perfusion trop rapide. L'administration doit se faire sur une durée de min 1 heure.
- Des effets vasculaires (**thrombophlébites**) sont possibles lors de la perfusion de concentration élevée. Une concentration de max 5 mg/mL est recommandée par VVP.
- Chez les nouveau-nés et les enfants, le TDM est indiqué en raison de l'importante variabilité interindividuelle (liée essentiellement aux modifications de la clairance et du volume de distribution) et de

l'intervalle thérapeutique étroit. Le but du TDM est à la fois d'éviter une toxicité et d'augmenter la probabilité d'une efficacité thérapeutique même si à l'heure actuelle, les concentrations cibles, chez l'enfant, sont encore mal définies et qu'il n'existe a priori pas de relation concentration-toxicité.

- Un contrôle de la fonction rénale et de l'audition est recommandé lors de traitements prolongés (>5 jours).
- L'administration en perfusion IV continue est actuellement proposée aux HUG chez les adultes en cas de traitement prolongé et d'infections compliquées (ostéite, endocardite). Elle semble présenter certains avantages dans cette population, à savoir : atteinte plus rapide des taux thérapeutiques et maintien de concentrations thérapeutiques sériques plus constantes et supérieures à la MIC ciblée, ponctions veineuses moins fréquentes, diminution du risque de néphrotoxicité. Une supériorité clinique de l'administration continue par rapport à l'administration intermittente de vancomycine n'a pas été démontrée. Les données chez l'enfant et le nouveau-né sont encore très limitées. Aucune posologie n'est déterminée dans cette population, ni norme pour monitorer cette voie d'administration. La perfusion continue nécessite une dose de charge. Chez les enfants, il n'y a que peu de données disponibles et les concentrations C<sub>ss</sub> cibles ne sont pas clairement définies. L'administration continue n'a pas été testée en comparaison avec une administration intermittente. Les données actuelles ne permettent donc pas de conclure à un avantage en termes d'efficacité ou de toxicité (l'incidence de néphrotoxicité est moindre chez l'enfant que chez l'adulte) par rapport à la perfusion intermittente qui reste le mode d'administration de premier choix au DEA.

L'administration en perfusion continue doit être réservée à des situations particulières en accord avec les infectiologues.

- **Pharmacocinétique** : la vancomycine est une molécule volumineuse et hydrophile. La distribution 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, principalement par filtration glomérulaire. La demi-vie dépend de la fonction rénale. En cas de fonction rénale normale, le temps moyen de demi-vie sérique est de 2 à 3 heures chez l'enfant et de 7 à 10 heures chez le nouveau-né.

Classe d'âge	Demi-vie
prématuré	10 heures
nouveau-né à terme	7 heures
nourrisson	4 heures
enfant	2 à 3 heures
adolescent et adulte	5 à 8 heures

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. 18<sup>th</sup> 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, Kergeris MF et al. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. Br J Clin Pharmacol 1998;46:163-7 / Waiono 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> / Constance JE et al. A propensity – matched cohort study of vancomycin-associated nephrotoxicity in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2016 ;101:F236-43 / Zhao W et al. Vancomycin continuous infusion in neonates: dosing optimisation and therapeutic drug monitoring. Arch Dis Child 2013;98:449-53 / Van Hal SJ. Antimicrob. Agents Chemother 2013;57:734-744