

Approuvé: Mai 2017

## LIGNES DIRECTRICES POSOLOGIE ET SURVEILLANCE DE LA VANCOMYCINE

Comité provincial de gérance des antimicrobiens  
des régions de la santé du Nouveau-Brunswick

### COMMENTAIRES GÉNÉRAUX

- La vancomycine est un antibiotique glycopeptide possédant une activité bactéricide.
- Elle est active contre les bactéries à Gram positif, y compris *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM).
- La vancomycine est moins efficace que les bêta-lactamines contre la bactérie *Staphylococcus aureus* qui est sensible à la cloxacilline et à la méthicilline.
- Exerçant un effet bactéricide temps-dépendant, les effets de la vancomycine sont essentiellement corrélés au temps pendant lequel sa concentration se situe au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'organisme bactérien.
- Ces lignes directrices se rapportent uniquement à la vancomycine par voie intraveineuse et ne s'appliquent pas à la vancomycine par voie orale, qui n'est pas absorbée.
- Assurez-vous que la posologie (mg/kg) et l'intervalle posologique de la vancomycine sont appropriés dès le début du traitement. Le cas échéant, ajustez immédiatement la posologie et n'attendez pas le résultat d'une concentration plasmatique de confirmation.
- **Une consultation en maladies infectieuses est fortement encouragée pour la prise en charge de patients atteints d'infections sévères au *Staphylococcus aureus* (p.ex. bactériémie).**

### VANCOMYCINE CHEZ LES PATIENTS ADULTES

#### DOSE DE DÉPART ADULTE

##### Dose de charge :

- **25 à 30 mg/kg IV**
  - d'après le poids réel du patient, pour 1 dose, suivie de la dose d'entretien séparée par l'intervalle posologique recommandé
  - pensez à plafonner la dose de charge à un maximum de 3,5 g
  - Il n'est PAS nécessaire d'ajuster les doses de charge chez les patients ayant une dysfonction rénale; il faut seulement ajuster l'intervalle posologique pour la dose d'entretien.
- Envisagez une dose de charge chez les patients qui présentent :
  - de graves infections et où l'on doit atteindre rapidement un taux cible de 15 à 20 mg/mL
  - une importante dysfonction rénale afin de réduire le temps nécessaire pour atteindre un état d'équilibre.



**Dose d'entretien initiale :**

- **15-20 mg/kg IV**
  - d'après le poids réel du patient; un maximum de 2g/dose pour les *premières* doses d'entretien jusqu'à vérification des taux de vancomycin
  - pour les doses supérieures à 500 mg – arrondissez aux 250 mg près
  - pour les doses inférieures à 500 mg – arrondissez aux 50 mg près

**Intervalle posologique :**

- L'intervalle varie selon la fonction rénale du patient et des concentrations plasmatiques cibles

Concentration plasmatique minimale (CREUX) cible de <b>15 à 20 mg/L</b>		Concentration plasmatique minimale (CREUX) cible de <b>10 à 15 mg/L</b>	
Clairance de la créatinine	Intervalle	Clairance de la créatinine	Intervalle
supérieure à 80 mL/min	q8h	supérieure à 80 mL/min	q12h
de 40 à 80 mL/min	q12h	de 40 à 80 mL/min	q24h
de 20 à 39 mL/min	q24h	de 20 à 39 mL/min	q36h
de 10 à 19 mL/min	q48h	de 10 à 19 mL/min	q48h
inférieure à 10 mL/min	envisagez une dose de charge, puis ajustez la dose d'entretien d'après les concentrations plasmatiques	inférieure à 10 mL/min	envisagez une dose de charge, puis ajustez la dose d'entretien d'après les concentrations plasmatiques

- Estimation de la clairance de la créatinine (Clcr)

Femmes	Hommes
$Clcr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}^\dagger}{CrS \text{ (en mcmol/L)}}$	$Clcr = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}^\dagger \times 1,2}{CrS \text{ (en mcmol/L)}}$
Poids idéal = 45,5 kg + (0,92 x cm au-dessus de 150 cm) <i>ou</i> 45,5 kg + (2,3 x po au-dessus de 60 po)	Poids idéal = 50 kg + (0,92 x cm au-dessus de 150 cm) <i>ou</i> 50 kg + (2,3 x po au-dessus de 60 po)
†Utilisez le poids idéal du patient à moins qu'il se situe à 20 % au-dessus du poids idéal; dans ce cas utilisez le poids ajusté. Poids ajusté = 0,4 x (poids réel – poids idéal) + poids idéal Si le poids réel est inférieur au poids idéal, utilisez le poids réel.	

**SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES**

- Le rapport entre l'aire sous la courbe et la concentration minimale inhibitrice (ASC/CMI) est le meilleur paramètre pharmacocinétique associé à une réponse clinique et bactérienne à la vancomycine; toutefois, étant donné qu'il est très difficile de le déterminer dans la pratique clinique, les concentrations plasmatiques minimales (creux) sont utilisées comme valeur substitutive de son efficacité.
- Le suivi des concentrations plasmatiques maximales (pics) n'est généralement PAS recommandé, car il n'existe pas de corrélation entre la concentration plasmatique et l'efficacité du traitement. Ils sont faits très rarement, afin de permettre une analyse pharmacocinétique personnalisée du patient.
- L'efficacité de la vancomycine dépend plutôt du temps passé au-dessus de la CMI.

**Concentrations plasmatiques cibles:**

Type d'infection	Concentration plasmatique minimale (CREUX) cible
-Toutes les infections à SARM -Infections invasives ou infections des espaces profonds, y compris, sans toutefois s'y limiter : <ul style="list-style-type: none"><li>○ ostéomyélite;</li><li>○ pneumonie;</li><li>○ infection du SNC;</li><li>○ endocardite;</li><li>○ bactériémie;</li><li>○ infection articulaire prothétique.</li></ul>	15-20 mg/L
Infections non compliquées de la peau et des tissus mous Infections des voies urinaires	10-15 mg/L
Il faut toujours maintenir les taux de vancomycine <b>au-dessus de 10 mg/L</b> afin d'éviter le développement de la résistance bactérienne.	

**Suivi des concentrations plasmatiques recommandé:**

- patients gravement malades, où creux de 15 à 20 mg/L sont ciblées
- durée de traitement prévue de 7 jours ou plus
- patients présentant une fonction rénale diminuée (Clcr inférieure à 50 mL/min) ou variable (changement de la créatinine sérique de base de 40 µmol/L ou plus, ou changement de 50 % ou plus par rapport à la valeur de référence)
- hémodialyse
- prise concomitante de médicaments néphrotoxiques (c.-à-d. aminoside, AINS, diurétique, IECA, BRA, etc.)
- patients présentant une modification du volume de distribution ou une clairance de la vancomycine, y compris :
  - obésité morbide (190 % ou plus du poids idéal ou IMC de 40 kg/m<sup>2</sup> ou plus)
  - fibrose kystique
  - brûlures (sur plus de 20 % de la surface corporelle)
  - femmes enceintes
- Suivi des concentrations plasmatiques habituellement pas nécessaire lorsque:
  - vancomycine utilisée dans le cadre d'une thérapie empirique (pourrait être interrompue dès que les résultats finaux des cultures bactériennes sont connus).

**Prélèvements :**

- Les creux sont prélevés immédiatement avant la dose (dans les 30 minutes).
- L'heure exacte d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons de sang doit être soigneusement notée.
- Ne retardez pas la prochaine dose de vancomycine en attendant les résultats des concentrations plasmatiques de vancomycine à moins d'avoir une raison valable de le faire (p. ex. baisse importante de la fonction rénale).

**Moment de la prise des concentrations plasmatiques :**

- Les prélèvements doivent être faits une fois l'état d'équilibre atteint, généralement
  - **avant la 4<sup>e</sup> dose si l'intervalle est toutes les 12 heures**
  - **avant la 5<sup>e</sup> dose si l'intervalle est toutes les 8 heures**
- L'état d'équilibre de la vancomycine survient dans les quatre à cinq demi-vies; il peut être estimé à l'aide des équations suivantes :
  - $K_e = ClCr \times 0,00083 + 0,0044$
  - $T_{1/2} = 0,693/K_e$
  - État d'équilibre = de 4 à 5 T<sub>1/2</sub>
- La clairance de la vancomycine est augmentée dans les cas d'obésité. Envisagez de prélever plus tôt le premier taux (p. ex. avant la 3<sup>e</sup> dose pour une fonction rénale normale) chez les patients présentant une obésité morbide.

## INTERPRÉTATION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ET AJUSTEMENT DE LA DOSE

- Vérifiez l'heure des prélèvements par rapport à l'heure d'administration de la dose précédente et la dose suivante.
- Vérifiez que le creux a bien été prélevé à l'état d'équilibre.
- Vérifiez s'il y a eu changement dans la fonction rénale depuis le prélèvement du creux.
- Tenez compte de sources additionnelles de vancomycine qui pourraient contribuer aux concentrations plasmatiques de vancomycine (p.ex. instillation peropératoire ou vancomycine ajoutée au ciment lors de chirurgies orthopédiques).
- Assurez-vous que la dose est de 15 à 20 mg/kg de poids réel du patient et pensez à raccourcir l'intervalle (p. ex. si l'intervalle est toutes les 12 heures, modifiez pour toutes les 8 heures) si le creux est inférieur à la valeur cible.
- Pensez à réduire la dose ou à augmenter l'intervalle si le creux est supérieur à 20 à 25 mg/L.

## SURVEILLANCE

### Concentrations plasmatiques ultérieurs :

- Dans le cas d'un changement posologique : il faut répéter le creux à un nouvel état d'équilibre, tel qu'il est décrit à la partie «Suivi des concentrations plasmatiques».
- Dans le cas de l'atteinte du creux cible : il faut prélever un creux tous les sept jours environ chez les patients stables sur le plan hémodynamique et plus fréquemment en cas d'une instabilité hémodynamique, d'un changement de la fonction rénale, de médicaments néphrotoxiques concomitants ou d'une dysfonction rénale sous-jacente.

### Points à surveiller :

- La réponse clinique du patient à la vancomycine.
- Une formule sanguine complète (FSC) au moins une fois par semaine dans le cadre d'un traitement à long terme avec la vancomycine.
- La créatinine sérique au moins deux fois par semaine au début, puis au moins une fois par semaine pour un traitement à long terme; une surveillance plus fréquente doit être envisagée en cas de modification de la fonction rénale, de médicaments néphrotoxiques concomitants, d'une dysfonction rénale sous-jacente ou chez les patients âgés de plus de 60 ans.
  - Si la créatinine sérique augmente sensiblement (p. ex. supérieure à 15 à 20 % par rapport aux valeurs de référence), prélevez un creux pour déterminer s'il faut ajuster la dose, car une accumulation de vancomycine peut survenir.

### Divers effets indésirables de la vancomycine :

- Néphrotoxicité : De 5 à 43 % des cas; plus courante avec des concentrations plasmatiques minimales (creux) plus élevés, des durées plus longues, des patients gravement malades, des médicaments néphrotoxiques concomitants, des patients âgés ou une dysfonction rénale préexistante; une élévation de la créatinine sérique est généralement réversible après l'arrêt de la vancomycine.
- Syndrome de l'homme rouge (« Red Man Syndrome ») : De 5 à 10 % des cas; vérifiez la durée appropriée de la perfusion pour limiter le risque (se référer au Manuel sur la pharmacothérapie parentérale).
- Neutropénie : Moins de 2 % des cas, apparition à retardement (15-40 jours), réversible.

## VANCOMYCINE CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES

<b>DÉFINITIONS</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nouveau-né</b> : de la naissance jusqu'à la 4<sup>e</sup> semaine                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Âge gestationnel : Nombre de semaines écoulées à partir du premier jour des dernières menstruations de la mère jusqu'à la naissance du bébé.</li> <li>○ Âge postnatal : âge chronologique depuis la naissance.</li> <li>○ Âge gestationnel corrigé : âge gestationnel plus l'âge postnatal. Exemple : bébé né à 28 semaines qui a maintenant 21 jours de vie;                   âge gestationnel corrigé = 31 semaines (28 semaines + 3 semaines)</li> </ul> </li> <li>• <b>Nourrisson</b> : de 1 mois jusqu'à 1 an</li> <li>• <b>Enfant</b> : de 1 an à 12 ans</li> </ul>				
<b>DOSE DE DÉPART POUR LA POPULATION PÉDIATRIQUE</b>				
<b>Dose de départ chez les nouveau-nés (moins de 1 mois) :</b>				
	Âge gestationnel corrigé (semaines)	Âge postnatal (jours)	mg/kg/dose IV	Intervalle (heures)
	29 ou moins	0-14	10 - 15	18
		15 ou plus	10 - 15	12
	30-36	0-14	10 - 15	12
		15 ou plus	10 - 15	8
	37-44	0-7	10 - 15	12
		8 ou plus	10 - 15	8
	45 ou plus	tous	10 - 15	6
<b>Doses de départ chez les nourrissons et enfants (de 1 mois à 12 ans) :</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schéma traditionnel:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 40 à 60 mg/kg/jour, divisée toutes les 6 à 8 heures</li> <li>○ dose maximale de 2 g/jour avant l'analyse des concentrations plasmatiques</li> </ul> </li> <li>• Autre schéma possible (pour les infections plus graves):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 15 mg/kg/dose IV toutes les 6 heures</li> <li>○ dose maximale de 4 g/jour avant l'analyse des concentrations plasmatiques</li> </ul> </li> </ul>				
<b>SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les creux sont prélevés 30 minutes ou moins avant la prochaine dose</li> <li>• Les pics ne sont généralement PAS recommandés</li> </ul>				
<b>Creux cibles chez les nouveau-nés (moins de 1 mois) :</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ de 5 à 15 mg/L</li> <li>○ jusqu'à 20 mg/L pour les graves infections où la pénétration de vancomycine au site d'infection peut être faible ou si une CMI élevée est soupçonnée (ostéomyélite, méningite, endocardite, ou infection à SARM)</li> </ul>				
<b>Creux cibles chez les nourrissons et enfants (de 1 mois jusqu'à 12 ans) :</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ de 15 à 20 mg/L pour la plupart des infections</li> <li>○ de 10 à 15 mg/L pour les infections moins graves</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il faut prélever le premier creux à un état d'équilibre, généralement <b>avant la 4<sup>e</sup> dose.</b></li> </ul>				
<b>INTERPRÉTATION DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ET AJUSTMENT DE LA DOSE</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vérifiez l'heure des prélèvements par rapport à l'heure d'administration de la dose précédente et la dose suivante.</li> <li>• Vérifiez que le creux a bien été prélevé à l'état d'équilibre.</li> <li>• Vérifiez s'il y a eu changement dans la fonction rénale depuis le prélèvement du creux.</li> <li>• Pensez à raccourcir l'intervalle si le creux est inférieur à la valeur cible.</li> <li>• Pensez à augmenter l'intervalle si le creux est élevé.</li> </ul>				
<b>CONCENTRATIONS PLASMATIQUES ULTÉRIEURES</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• À titre indicatif, voir la section sur les adultes.</li> </ul>				

## VANCOMYCINE ET HÉMODIALYSE INTERMITTENTE

COMMENTAIRES GÉNÉRAUX
<ul style="list-style-type: none"><li>• Chez les patients traités par hémodialyse intermittente, la vancomycine IV est administrée les jours de dialyse, généralement trois fois par semaine.</li><li>• La première dose de vancomycine est administrée le jour auquel elle est prescrite; administrez les doses suivantes les jours de dialyse.</li><li>• Les doses de vancomycine sont administrées pendant la dernière partie de la séance d'hémodialyse (administration intradialytique) ou après l'hémodialyse.</li></ul>
DOSE
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Patient de moins de 70 kg :</b> vancomycine 1 000 mg IV pour la première dose, puis 500 mg IV pour les doses suivantes</li><li>• <b>Patient de 70 à 100 kg :</b> vancomycine 1 250 mg IV pour la première dose, puis 750 mg IV pour les doses suivantes</li><li>• <b>Patient de plus de 100 kg :</b> vancomycine 1 500 mg IV pour la première dose, puis 1 g IV pour les doses suivantes</li></ul>
SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES
<p><b>Concentrations plasmatiques prédialyse cibles :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ 15 à 20 mg/L</li><li>○ des concentrations plasmatiques de 10 à 15 mg/L peuvent être appropriés pour les infections non compliquées de la peau et des tissus mous, et les infections des voies urinaires; voir la section sur les adultes pour plus de renseignements</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• Les prélèvements sont faits avant le début de la séance d'hémodialyse</li><li>• Il ne faut pas retarder la dose de vancomycine post-dialyse en attendant les résultats des taux de vancomycine prédialyse à moins d'avoir une raison valable de le faire</li><li>• Si le taux prédialyse est inférieur à la valeur cible, pensez à utiliser une dose complémentaire et à augmenter la prochaine dose d'entretien en conséquence.</li><li>• Si le taux prédialyse est élevé, pensez à réduire la prochaine dose d'entretien.</li><li>• Il faut obtenir des prélèvements avant chaque dialyse, et ce, jusqu'à l'obtention de la concentration plasmatique cible. Après cela, il faut obtenir des prélèvements une fois par semaine avant la dialyse.</li></ul>

## VANCOMYCINE ET GROSSESSE

### COMMENTAIRES RELATIFS À L'UTILISATION DE LA VANCOMYCINE PENDANT LA GROSSESSE

- La grossesse est associée à une accélération de la clairance rénale de vancomycine en raison de l'augmentation du flux sanguin rénal.
- La grossesse est associée à des volumes accrus de distribution.
- Les changements pharmacocinétiques deviennent plus prononcés aux derniers stades de la grossesse et reviennent progressivement aux valeurs observées avant la grossesse quelques jours après l'accouchement.
- La dose et les creux cibles sont les mêmes que pour les autres adultes.
- L'état d'équilibre sera susceptible d'être atteint plus tôt.
- Par rapport aux personnes non enceintes, il faudra peut-être administrer des doses plus élevées à des intervalles de dosage plus courts pour atteindre les taux cibles.
- Il faut recommander des creux de routine chez les patientes enceintes.
- S'il est difficile d'atteindre des taux cibles, pensez à prélever les deux paramètres (creux et pic) afin d'établir des calculs pharmacocinétiques personnalisés.

## PATIENT EXTERNE ET TRAITEMENT AVEC LA VANCOMYCINE IV

### NOTES POUR LA TRANSITION DES PATIENTS EXTERNES SOUS VANCOMYCINE IV

- Avant de donner le congé à un patient sous vancomycine IV, l'équipe de soins de santé doivent procéder à ce qui suit :
  - Examiner le plan de traitement pour confirmer que des antibiotiques oraux ne sont pas disponibles ou appropriés pour la prise en charge du patient.
  - Examiner la faisabilité et la sécurité du plan de traitement et du programme de soins.
  - Examiner les médicaments concomitants du patient afin de détecter les agents néphrotoxiques (p. ex. diurétiques, AINS, IECA, etc.) et évaluer s'il faut suspendre certains agents durant le traitement.
  - Communiquer le plan de traitement et le programme de soins, y compris les analyses sanguines, les taux cibles et la durée du traitement au patient, aux fournisseurs de soins et aux professionnels de la santé communautaires.
  - Communiquer l'importance de respecter le moment propice pour effectuer les prélèvements sanguins par rapport à l'administration de la dose de vancomycine pour permettre l'interprétation des concentrations sériques de vancomycine.
  - Éduquer et informer le patient et ses fournisseurs de soins sur les signes et symptômes des éventuels effets indésirables qu'ils devront signaler ou pour lesquelles ils devront intervenir.
  - Prévoir et organiser tous les tests de surveillance, et prendre les rendez-vous de suivi.
  - Éviter les rendez-vous le vendredi pour effectuer des analyses sanguines, car l'interprétation pourrait alors être retardée.

## RÉFÉRENCES

1. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of vancomycin. *CID* 2006;42 (suppl 1):S35-S39.
2. 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.
3. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* infection in adults and children. *CID* 2011;52:1-38.
4. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother* 2013;19:365-380.
5. Kulla R, Leonard SN, Davis SL, Delgado G, Pogue JM et al. Validation of the effectiveness of a vancomycin nomogram in achieving target trough concentrations of 15-20 mg/L suggested by the vancomycin consensus guidelines. *Pharmacotherapy* 2011;31(5):441-448.
6. Thalakada R, Legal M, Lau TTY, Luey T, Batterink J et al. Development and validation of a novel vancomycin dosing nomogram for high-target trough levels at 2 Canadian teaching hospitals. *Can J Hosp Pharm* 2012;65(3):180-187.
7. De Lemos J, Lau T, Legal M, Betts T, Collins M, et al. Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring, Vancouver Coastal Health & Providence Health Care Regional Guideline. September 2011.
8. Alberta Health Services. Vancomycin Monitoring and Dosing Guideline. 2011.
9. IWK Guidelines for Monitoring Vancomycin. 2014.
10. IWK Formulary and Dosing Handbook. Vancomycin monograph. 2015.
11. Van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents and Chemother* 2013;57(2):734-744.
12. Reardon J, Lau TTY, Ensom MHH. Vancomycin loading doses: a systematic review. *Annals of Pharmacotherapy* 2015;49(5):557-565.
13. Blond-Hill E, Fryters S. Bugs & Drugs, An Antimicrobial/Infectious Diseases Reference. 2012. Alberta Health Services
14. Zelenitsky SA et al. Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis. *CID* 2012;55:527-533.
15. Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring. Vancouver Coastal Health & Providence Health Care Regional Guidelines. September 27, 2011
16. Gaps in Transition: Management of Intravenous Vancomycin Therapy in the Home and Community Settings. ISMP Canada Safety Bulletin. Volume 16; issue 4; June 28, 2016.