

Approuvé: Septembre 2017

LIGNES DIRECTRICES POSOLOGIE ET SURVEILLANCE DES AMINOSIDES

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

COMMENTAIRES GÉNÉRAUX

- Les aminosides (AG) comprennent la gentamicine, la tobramycine, l'amikacine et la streptomycine.
- Ils exercent une activité bactéricide contre les bactéries à Gram négatif.
- L'administration combinée de gentamicine et d'un médicament actif sur la paroi cellulaire (p.ex. bêta-lactamine) produit un effet synergique sur certaines bactéries à Gram positif comme les entérocoques et les streptocoques lors du traitement de l'endocardite.
- L'amikacine est généralement réservée aux infections attribuables à des organismes que l'on sait résistants à la gentamicine et à la tobramycine; pour de l'information sur sa posologie et sa surveillance, consulter la section « Amikacine ».
- La streptomycine sert à l'occasion à traiter la tuberculose multirésistante et les infections mycobactériennes non tuberculeuses; sa posologie et sa surveillance ne sont *pas* abordées dans les présentes lignes directrices.
- Il existe trois stratégies de dosage des aminosides :
 - dosage conventionnel des AG : dose basée sur le poids administrée trois fois par jour, ou moins fréquemment en présence d'une fonction rénale réduite;
 - dosage à intervalle prolongé des AG (on parle aussi de « dose unique quotidienne ») : dose plus importante (environ trois fois le dosage conventionnel) basée sur le poids et administrée une fois par jour, ou moins fréquemment en présence d'une fonction rénale réduite;
 - dosage synergique pour les infections à Gram positif.
- L'activité bactéricide des AG dépend de leur concentration : la bactéricidie est proportionnel aux concentrations sériques.
- Les AG présentent un effet post-antibiotique : la suppression de la croissance bactérienne est maintenue même après que les concentrations sériques sont redescendues en dessous de la concentration minimale inhibitrice (CMI).
- Les AG sont néphrotoxiques, ototoxiques et peuvent produire un blocage neuromusculaire.



GENTAMICINE ET TOBRAMYCINE CHEZ LES PATIENTS ADULTES

ADULTES – DOSAGE À INTERVALLE PROLONGÉ											
<ul style="list-style-type: none"> • Utiliser, dans toute la mesure du possible, le dosage à intervalle prolongé. • Le dosage à intervalle prolongé met à profit l'effet bactéricide proportionnel aux concentrations sériques et l'effet post-antibiotique, en vue d'améliorer l'efficacité des AG par des pics plus élevés et une toxicité potentiellement moindre en raison d'intervalles sans médicaments rallongés. • Le dosage à intervalle prolongé des AG ne doit PAS être utilisé chez : <ul style="list-style-type: none"> ○ les patients ayant besoin de dialyse; ○ les patients présentant une clairance rapide des AG, y compris ceux qui ont des brûlures sur plus de 20 % de la surface corporelle; ○ les patients atteints d'infections à Gram positif, lorsque l'AG est administrée en synergie (c.-à-d. dans le cas d'une endocardite). • Le dosage à intervalle prolongé des AG doit être utilisé AVEC PRÉCAUTION chez : <ul style="list-style-type: none"> ○ les patients dont la Clcr est inférieure à 20 mL/min; ○ les patients présentant des ascites chroniques ou atteints d'une grave hépatopathie (modification du volume de distribution); ○ les patients que l'on sait atteints d'une maladie de l'ouïe/vestibulaire ou d'un trouble préexistant; ○ les femmes enceintes. 											
Dose de départ											
<ul style="list-style-type: none"> • de 5 à 7 mg/kg IV <ul style="list-style-type: none"> ○ en fonction du poids idéal ou du poids de dosage (se reporter à l'annexe B); ○ utiliser 7 mg/kg pour les infections graves ou attribuables au <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ou à des organismes multirésistants; ○ arrondir la dose aux 20 mg près 											
<ul style="list-style-type: none"> • Un intervalle de dosage initial est choisi selon la fonction rénale du patient, conformément au tableau suivant : <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%; text-align: center;">Clairance de la créatinine</th> <th style="width: 50%; text-align: center;">Intervalle de dosage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>supérieure ou égale à 60 mL/min</td> <td>q24h</td> </tr> <tr> <td>de 40 à 59 mL/min</td> <td>q36h</td> </tr> <tr> <td>de 20 à 39 mL/min</td> <td>q48h; envisager le dosage conventionnel</td> </tr> <tr> <td>inférieure à 20 mL/min</td> <td>Administrer la première dose puis effectuer des prélèvements en série pour connaître les concentrations sériques du médicament, afin de déterminer quand donner la prochaine dose. Envisager le dosage conventionnel.</td> </tr> </tbody> </table>		Clairance de la créatinine	Intervalle de dosage	supérieure ou égale à 60 mL/min	q24h	de 40 à 59 mL/min	q36h	de 20 à 39 mL/min	q48h; envisager le dosage conventionnel	inférieure à 20 mL/min	Administrer la première dose puis effectuer des prélèvements en série pour connaître les concentrations sériques du médicament, afin de déterminer quand donner la prochaine dose. Envisager le dosage conventionnel.
Clairance de la créatinine	Intervalle de dosage										
supérieure ou égale à 60 mL/min	q24h										
de 40 à 59 mL/min	q36h										
de 20 à 39 mL/min	q48h; envisager le dosage conventionnel										
inférieure à 20 mL/min	Administrer la première dose puis effectuer des prélèvements en série pour connaître les concentrations sériques du médicament, afin de déterminer quand donner la prochaine dose. Envisager le dosage conventionnel.										
Suivi des concentrations plasmatiques											
<ul style="list-style-type: none"> • La seule surveillance des concentrations plasmatiques minimales (<u>creux</u>) suffit généralement avec le dosage à intervalle prolongé des AG. • Les creux servent à vérifier que les AG sont adéquatement éliminées et qu'il n'y a pas d'accumulation. • Le suivi des concentrations plasmatiques maximales (pics) n'est habituellement PAS requis, puisque l'on s'attend à ce que les doses plus importantes utilisées produisent des concentrations bien supérieures à celles requises pour l'efficacité clinique. • Les pics ne sont prélevés que dans les rares cas dans lesquels une surveillance pharmacocinétique individualisée s'impose. 											
Concentrations plasmatiques cibles :											
<ul style="list-style-type: none"> • Creux : moins de 1 mg/L • Pics [<i>si requis</i>]: de 15 à 25 mg/L <ul style="list-style-type: none"> ○ L'activité bactéricide optimale des AG est atteinte lorsque les concentrations sériques maximales sont d'environ 8 à 10 fois la CMI. 											
Taux recommandés :											
<ul style="list-style-type: none"> • Lorsque l'on prévoit que le traitement durera plus de 3 à 5 jours 											

<ul style="list-style-type: none"> • Chez les patients de plus de 65 ans • Chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal (Clcr de moins de 60 mL/min) ou des changements importants de la fonction rénale par rapport au début de traitement • Chez les patients recevant d'autres médicaments néphrotoxiques (p. ex. vancomycine, AINS, diurétiques, IECA, BRA, etc.) • Chez les patients au volume de distribution élevé (p. ex. dans le cas d'ascites, de la constitution d'un troisième secteur) • Chez les femmes enceintes
<p>Prélèvements :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les creux sont prélevés immédiatement avant la dose (dans les 30 minutes). • Les pics sont prélevés 90 minutes après la FIN de la perfusion du médicament, pour permettre la distribution. • L'heure et la durée exacte d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons de sang doivent être soigneusement notées.
<p>Moment de la prise des concentrations plasmatiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La notion d'état d'équilibre ne s'applique pas au dosage à intervalle prolongé; les taux pourraient donc être prélevés <u>avant la 2^e dose</u>.
<p>Interprétation des concentrations plasmatiques et ajustement de la dose :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veiller à ce que les échantillons sériques aient été prélevés au moment approprié. • Un creux de 1 mg/L ou plus laisse présumer une accumulation; prolonger l'intervalle entre les doses.
<p>Nomogramme du Hartford Hospital (voir l'annexe D) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un taux aléatoire prélevé de 8 à 12 heures après le DÉBUT de la perfusion du médicament pourrait être utilisé pour déterminer l'intervalle de dosage approprié au moyen du nomogramme du Hartford Hospital. • À n'utiliser qu'avec une dose de 7 mg/kg; nomogramme non validé pour d'autres doses.
<p>Surveillance et counseling des patients</p>
<p>Concentrations plasmatiques ultérieures:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Après un changement de dose • Au moins une fois par semaine pour la plupart des patients
<p>Points à surveiller :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Réponse clinique au traitement • Fonction rénale <ul style="list-style-type: none"> ○ Créatinine sérique au départ et tous les 2 à 3 jours pendant le traitement ○ Les AG peuvent provoquer une dysfonction rénale, généralement réversible si l'on en cesse promptement l'administration; une surveillance étroite s'impose. • Ototoxicité <ul style="list-style-type: none"> ○ Les patients doivent être invités à surveiller et à signaler les signes et symptômes de toxicité cochléaire (p. ex. acouphène, sensation de plénitude dans les oreilles, perte de l'ouïe) et de toxicité vestibulaire (p. ex. déséquilibre, oscillopsie, dysfonctionnement cognitif, sensibilité visuelle, nausées/vomissements, vertiges, maux de tête, nystagmus). ○ Il faut immédiatement cesser l'administration d'AG si tout signe ou symptôme d'ototoxicité vient à se manifester; l'ototoxicité attribuable aux AG <i>pourrait être irréversible</i>. ○ Une audiométrie et des examens vestibulaires sont recommandés pour les patients recevant des AG pendant 7 jours ou plus, ou à tout moment si l'ototoxicité est soupçonnée. Consulter le service d'audiologie. ○ Si un traitement prolongé est prévu (au-delà de 7 jours), une audiométrie de base peut être envisagée.

ADULTES – DOSAGE CONVENTIONNEL												
<ul style="list-style-type: none"> Recourir au dosage conventionnel lorsque le dosage à intervalle prolongé n'est pas indiqué. 												
Dose de départ												
Dose de charge: <ul style="list-style-type: none"> 2 mg/kg IV <ul style="list-style-type: none"> en fonction du poids idéal ou du poids de dosage (se reporter à l'annexe B); arrondir la dose aux 20 mg près les doses de charge n'ONT PAS à être ajustées chez les patients ayant une dysfonction rénale; il faut seulement ajuster l'intervalle posologique pour la dose d'entretien 												
Dose d'entretien: <ul style="list-style-type: none"> 1,5 à 2 mg/kg IV <ul style="list-style-type: none"> en fonction du poids idéal ou du poids de dosage (se reporter à l'annexe B); arrondir la dose aux 20 mg près 												
Intervalle posologique: <ul style="list-style-type: none"> L'intervalle varie selon la fonction rénale du patient. <table border="1"> <thead> <tr> <th>Clairance de la créatinine</th> <th>Intervalle de dosage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>supérieure ou égale à 80 mL/min</td> <td>q8h</td> </tr> <tr> <td>de 50 à 79 mL/min</td> <td>q12h</td> </tr> <tr> <td>de 20 à 49 mL/min</td> <td>q24h</td> </tr> <tr> <td>inférieure à 20 mL/min</td> <td>q48-72h; administrer la première dose puis effectuer des prélèvements en série pour connaître les concentrations sériques du médicament, afin de déterminer quand donner la prochaine dose; une surveillance étroite est recommandée</td> </tr> </tbody> </table>			Clairance de la créatinine	Intervalle de dosage	supérieure ou égale à 80 mL/min	q8h	de 50 à 79 mL/min	q12h	de 20 à 49 mL/min	q24h	inférieure à 20 mL/min	q48-72h; administrer la première dose puis effectuer des prélèvements en série pour connaître les concentrations sériques du médicament, afin de déterminer quand donner la prochaine dose; une surveillance étroite est recommandée
Clairance de la créatinine	Intervalle de dosage											
supérieure ou égale à 80 mL/min	q8h											
de 50 à 79 mL/min	q12h											
de 20 à 49 mL/min	q24h											
inférieure à 20 mL/min	q48-72h; administrer la première dose puis effectuer des prélèvements en série pour connaître les concentrations sériques du médicament, afin de déterminer quand donner la prochaine dose; une surveillance étroite est recommandée											
Suivi des concentrations plasmatiques												
<ul style="list-style-type: none"> Le suivi thérapeutique pharmacologique des AG dosés de façon conventionnelle est habituellement effectué en mesurant à la fois les pics et creux à l'état d'équilibre pour confirmer que les concentrations thérapeutiques ont été atteintes et qu'il n'y a pas eu d'accumulation médicamenteuse. 												
Concentrations plasmatiques cibles :												
Type d'infection	Concentration plasmatique minimale (CREUX) cible (mg/L)	Concentration plasmatique maximale (PIC) cible (mg/L)										
Infection des voies urinaires inférieures	moins de 1	4-6										
Atteinte inflammatoire pelvienne (p. ex. endométrite, salpingite, abcès ovario-tubaire, pelvipéritonite) Chorioamnionite Pyélonéphrite Péritonite Infections des tissus mous	moins de 2	6-8										
Sepsie Neutropénie Brûlures Pneumonie Infections attribuables à Pseudomonas (non urinaires) Infections des os et des articulations	moins de 2	8-10										
Fibrose kystique	moins de 2	10-15										

Taux recommandés :

- Lorsque l'on prévoit que le traitement durera plus de 3 à 5 jours
- Chez les patients de plus de 65 ans
- Chez les patients présentant une dysfonction rénale (Clcr de moins de 60 mL/min) ou des changements importants de la fonction rénale par rapport au début de traitement
- Chez les patients recevant d'autres médicaments néphrotoxiques (p. ex. vancomycine, AINS, diurétiques, IECA, BRA, etc.)
- Chez les patients au volume de distribution élevé (p. ex. dans le cas d'ascites, de la constitution d'un troisième secteur)
- Chez les femmes enceintes

Prélèvements :

- Les creux sont prélevés immédiatement avant la dose (dans les 30 minutes).
- Les pics sont prélevés de 30 à 60 minutes après la FIN de la perfusion IV.
- L'heure exacte d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons de sang doivent être soigneusement notés.

Moment de la prise des concentrations plasmatiques :

- Les taux doivent être prélevés à un état d'équilibre, généralement avant (pré-dose) et après (post-dose) la 3^e dose chez les patients avec une fonction rénale normale.
- L'état d'équilibre survient dans les quatre à cinq demi-vies; il peut être estimé à l'aide des équations suivantes :
 - K_e (gentamicine) = $Clcr \times 0,00285 + 0,015$
 - K_e (tobramycine) = $Clcr \times 0,0031 + 0,01$
 - $T_{1/2} = 0,693/K_e$
 - État d'équilibre = de 4 à 5 $T_{1/2}$

Interprétation des concentrations plasmatiques et ajustement de la dose :

- Veiller à ce que les échantillons sériques aient été prélevés au moment approprié et à un état d'équilibre.
- Ajuster la dose d'AG si les concentrations sériques ne sont pas dans l'intervalle cible, comme suit :

creux élevé	prolonger l'intervalle entre les doses
pic élevé	diminuer la dose
faible pic	augmenter la dose

- Les AG présentent une cinétique linéaire; augmenter ou diminuer la dose d'un certain pourcentage se traduira par une diminution/augmentation équivalente des pics en termes de pourcentage.
- Des calculs pharmacocinétiques pourraient être utilisés pour déterminer la dose la plus susceptible de produire les taux désirés, à partir des taux pré-dose et post-dose obtenus chez le patient. Communiquer avec le service de pharmacie.

Surveillance et counseling des patients**Concentrations plasmatiques ultérieures:**

- Après un changement de dose, il faut répéter le prélèvement pour les taux à un nouvel état d'équilibre.
- Au moins une fois par semaine pour la plupart des patients

Points à surveiller :

- Réponse clinique au traitement
- Fonction rénale
 - Créatinine sérique au départ et tous les 2 à 3 jours pendant le traitement
 - Les AG peuvent provoquer une dysfonction rénale, généralement réversible si l'on en cesse promptement l'administration; une surveillance étroite s'impose.
- Ototoxicité
 - Les patients doivent être invités à surveiller et à signaler les signes et symptômes de toxicité cochléaire (p. ex. acouphène, sensation de plénitude dans les oreilles, perte de l'ouïe) et de toxicité vestibulaire (p. ex. déséquilibre, oscillopsie, dysfonctionnement cognitif, sensibilité visuelle, nausées/vomissements, vertiges, maux de tête, nystagmus).
 - Il faut immédiatement cesser l'administration d'AG si tout signe ou symptôme de toxicité vient à se manifester; l'ototoxicité attribuable aux AG *pourrait être irréversible*.
 - Une audiométrie et des examens vestibulaires sont recommandés pour les patients recevant des AG pendant 7 jours ou plus, ou à tout moment si l'ototoxicité est soupçonnée. Consulter le service d'audiologie.
 - Si un traitement prolongé est prévu (au-delà de 7 jours), une audiométrie de base peut être envisagée.

DOSAGE SYNERGIQUE DE LA GENTAMICINE

- Utilisé dans le traitement combiné de l'endocardite attribuable à des streptocoques du groupe viridans, à *Streptococcus gallolyticus* (anciennement *Streptococcus bovis*) ou aux entérocoques (pour plus de détails, consulter les plus récentes *Endocarditis Clinical Practice Guidelines* de l'IDSA/AHA).
- Seule la gentamicine est couramment employée dans ce contexte.
- Dose : 1 mg de gentamicine/kg q8h ou 3 mg/kg q24h, selon l'organisme en cause
 - dosage basé sur le poids idéal (se reporter à l'annexe B)
 - aucune dose de mise en charge initiale
 - arrondir la dose aux 20 mg près
 - chez les patients atteints d'insuffisance rénale, envisager une dose de 1 mg/kg et la prolongation de l'intervalle selon le tableau suivant :

Clairance de la créatinine	Intervalle de dosage
supérieure ou égale à 80 mL/min	q8h
de 50 à 79 mL/min	q12h
de 20 à 49 mL/min	q24h
inférieure à 20 mL/min	q48-72h; administrer la première dose puis effectuer des prélèvements en série pour connaître les concentrations sériques du médicament, afin de déterminer quand donner la prochaine dose; une surveillance étroite est recommandée

- Prélever le creux de gentamicine avant la 3^e dose et au moins une fois par semaine par la suite si le patient est stable
 - La surveillance a pour objectif d'éviter la toxicité.
 - Creux cible : moins de 1 mg/L
 - Si le creux est supérieur à 1 mg/, accroître l'intervalle.
- Les pics ne sont PAS recommandés de façon courante.
 - *S'ils sont prélevés*, pic cible : de 3 à 5 mg/L

GENTAMICINE ET TOBRAMYCINE CHEZ LES PATIENTS PÉDIATRIQUES

DÉFINITIONS

- **Nouveau-né** : De la naissance jusqu'à la 4^e semaine
 - Âge gestationnel : Nombre de semaines écoulées à partir du premier jour des dernières menstruations de la mère jusqu'à la naissance du bébé.
 - Âge postnatal : Âge chronologique depuis la naissance.
 - Âge gestationnel corrigé : Âge gestationnel plus l'âge postnatal.
Ex. : bébé né à 28 semaines, actuellement âgé de 21 jours
Âge gestationnel corrigé = 31 semaines (28 semaines + 3 semaines)
- **Nourrisson** : De 1 mois jusqu'à 1 an
- **Enfant** : De 1 an à 12 ans

PÉDIATRIE – DOSAGE À INTERVALLE PROLONGÉ

- Le dosage à intervalle prolongé des AG ne doit PAS être utilisé chez des patients pédiatriques :
 - présentant, au départ, une insuffisance rénale (Clcr inférieure à 50 mL/min);
 - ayant besoin de dialyse;
 - atteints d'infections à Gram positif, lorsque l'AG est administré en synergie (utiliser le dosage conventionnel);
 - atteints d'une endocardite (utiliser le dosage conventionnel);
 - présentant une clairance rapide du médicament (p. ex. brûlures sur plus de 20 % de la surface corporelle);
 - présentant une modification du volume de distribution (p. ex. des ascites);
 - atteints de méningite;
 - recevant des AG aux fins de prophylaxie chirurgicale.
- Utiliser le dosage conventionnel en présence de critère d'exclusion ci-dessus.

Nouveau-nés

Dose de départ chez les nouveau-nés (moins de 1 mois) :

Âge gestationnel corrigé (semaines)	Âge postnatal (jours)	mg/kg/dose IV	Intervalle (heures)
29* ou moins	0-7	5	48
	8-28	4	36
	29 ou plus	4	24
30-34	0-7	4,5	36
	8 ou plus	4	24
35 ou plus	Tous	4	24

*ou asphyxie importante, persistance du canal artériel ou traitement avec de l'indométacine ou de l'ibuprofène

- arrondir la dose aux 5 mg près

Suivi des concentrations plasmatiques

Concentrations plasmatiques cibles à 22 heures :

- 1,2 mg/L ou moins

Taux recommandés :

- Lorsque l'on prévoit que le traitement durera plus de 48 h

Prélèvements :

- Un taux aléatoire est prélevé 22 heures après la première dose quel que soit l'intervalle de dosage.
- L'heure exacte et la durée d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons de sang doivent être soigneusement notées.

Interprétation des concentrations plasmatiques et ajustement de la dose :	
Taux à 22 heures (mg/L)	Intervalle de dosage suggéré
1,2 ou moins	q24h
de 1,3 à 2,6	q36h
de 2,7 à 3,5	q48h
3,6 ou plus	maintenir la dose et prélever à nouveau les taux dans 24 heures; fonder l'intervalle de dosage sur le temps nécessaire à l'obtention d'un taux inférieur à 2 mg/L

Nourrissons et enfants	
Dose de départ de gentamicine/tobramycine	
<ul style="list-style-type: none"> Nourrissons et enfants de 1 mois à 9 ans : <ul style="list-style-type: none"> 7 à 9 mg/kg IV q24h 	<ul style="list-style-type: none"> Enfants 9 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> 7 mg/kg IV q24h
Dose de départ de tobramycine pour la neutropénie fébrile	
<ul style="list-style-type: none"> Nourrissons et enfants de 1 mois à 6 ans : <ul style="list-style-type: none"> 10 mg/kg IV q24h 	<ul style="list-style-type: none"> Enfants de 6 ans et plus : <ul style="list-style-type: none"> 8 mg/kg IV q24h
Dosage:	
<ul style="list-style-type: none"> basé sur le poids corporel réel, à moins que ce dernier n'excède de 20 % le poids idéal, auquel cas on utilisera le poids de dosage (se reposer à l'annexe C) maximum de 400 mg/24 h avant que les taux soient connus arrondir la dose aux 5 mg près 	
Suivi des concentrations plasmatiques	
<ul style="list-style-type: none"> La seule surveillance des concentrations plasmatiques minimales (<u>creux</u>) suffit généralement avec le dosage à intervalle prolongé des AG. <ul style="list-style-type: none"> Elle sert à vérifier que les AG sont adéquatement éliminées. Les pics ne sont habituellement PAS requis, puisque l'on s'attend à ce que les doses plus importantes utilisées produisent des concentrations bien supérieures à celles requises pour l'efficacité clinique. <ul style="list-style-type: none"> Ils pourraient être prélevés dans les rares cas dans lesquels une surveillance pharmacocinétique individualisée s'impose. 	
Concentrations plasmatiques cibles:	
<ul style="list-style-type: none"> Creux: moins de 1 mg/L Pic [<i>si requis</i>]: de 15 à 25 mg/L 	
Taux recommandés:	
<ul style="list-style-type: none"> Lorsque l'on prévoit que le traitement durera plus de 48 h 	
Prélèvements :	
<ul style="list-style-type: none"> Les creux sont prélevés immédiatement avant la dose (dans les 30 minutes). Les pics sont prélevés 90 minutes après la FIN de la perfusion du médicament L'heure exacte et la durée d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons de sang doivent être soigneusement notées. 	
Moment de la prise des concentrations plasmatiques:	
<ul style="list-style-type: none"> La notion d'état d'équilibre ne s'applique pas au dosage à intervalle prolongé; les creux pourraient donc être prélevés <u>avant la 2^e dose.</u> 	
Interprétation des concentrations plasmatiques et ajustement de la dose:	
<ul style="list-style-type: none"> Un creux de 1 mg/L ou plus laisse présumer une accumulation; prolonger l'intervalle entre les doses. 	
Surveillance	
<ul style="list-style-type: none"> Créatinine sérique tous les 2 à 3 jours pendant le traitement; quotidiennement en présence d'une fonction rénale instable. Dans la mesure du possible, coordonner les analyses sanguines, afin de limiter le nombre de prélèvements sanguins que devra subir l'enfant. 	

PÉDIATRIE – DOSAGE CONVENTIONNEL

Dose de départ

Nouveau-nés (moins de 1 mois) :

Poids (kg)	Âge postnatal (jours)	mg/kg/dose IV	Intervalle (heures)
Moins de 1,2	0-28	2,5	18-24
De 1,2 à 2	Moins de 7	2,5	12
	7 ou plus	2,5	De 8 à 12
Plus de 2	Moins de 7	2,5	12
	7 ou plus	2,5	8

- arrondir la dose aux 5 mg près

Nourrissons et les enfants :

- de 1 mois à moins de 5 ans : 2,5 mg/kg IV q8h
- enfants âgés de 5 ans et plus : de 2 à 2,5 mg/kg IV q8h
- pour le traitement de la fibrose kystique : de 2,5 à 3,3 mg/kg IV q6-8h
- pour la synergie : 1 mg/kg IV q8h
- dose basée sur le poids corporel réel, à moins que ce dernier n'excède de 20 % le poids idéal, auquel cas on utilisera le poids de dosage (se reporter à l'annexe C)
- arrondir la dose aux 5 mg près

Suivi des concentrations plasmatiques

Le suivi thérapeutique pharmacologique des AG dosés de façon conventionnelle est habituellement effectué en mesurant à la fois les pics et creux à l'état d'équilibre pour confirmer que les concentrations thérapeutiques ont été atteintes et qu'il n'y a pas eu accumulation médicamenteuse.

Concentrations sériques cibles :

Infection	Concentrations plasmatiques minimales (CREUX) cibles (mg/L)	Concentrations plasmatiques maximales (PICS) cibles (mg/L)
Synergie pour les infections à Gram positif	moins de 1	3-5
Infection des voies urinaires inférieures et infections bénignes à modérées	moins de 2	4-8
Infections graves (pneumonie, sepsie, etc.)	moins de 2	8-10
Fibrose kystique	moins de 2	10-15

Taux recommandés :

- Lorsque l'on prévoit que le traitement durera plus de 48 h

Prélèvements :

- Les creux sont prélevés immédiatement avant la dose (dans les 30 minutes).
- Les pics sont prélevés 60 minutes après la FIN de la perfusion du médicament.
- L'heure exacte d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons de sang doivent être soigneusement notés.

Moment de la prise des concentrations plasmatiques:

- Les taux doivent être prélevés à un état d'équilibre, généralement avant (pré-dose) et après (post-dose) la 3^e dose chez les patients dont la fonction rénale est normale.

Interprétation des concentrations plasmatiques et ajustement de la dose :

- Veiller à ce que les échantillons sériques aient été prélevés au moment approprié et à un état d'équilibre.
- Ajuster la dose d'AG si les concentrations sériques ne sont pas dans l'intervalle cible, comme suit :

creux élevé	prolonger l'intervalle entre les doses
pic élevé	diminuer la dose
faible pic	augmenter la dose

- Les AG présentent une cinétique linéaire; augmenter ou diminuer la dose d'un certain pourcentage se traduira par une diminution/augmentation équivalente des pics en termes de pourcentage.
- Des calculs pharmacocinétiques pourraient être utilisés pour déterminer la dose la plus susceptible de produire les taux désirés, à partir des taux pré-dose et post-dose obtenus chez le patient. Communiquer avec le service de pharmacie.

Surveillance

- Créatinine sérique tous les 2 à 3 jours pendant le traitement; quotidiennement en présence d'une fonction rénale instable.
- Dans la mesure du possible, coordonner les analyses sanguines, afin de limiter le nombre de prélèvements sanguins que devra subir l'enfant.

TOBRAMYCINE À INTERVALLE PROLONGÉ DANS LE TRAITEMENT DE LA FIBROSE KYSTIQUE (PÉDIATRIE et ADULTES)

COMMENTAIRES GÉNÉRAUX

- Les patients atteints de fibrose kystique devront recevoir davantage d'AG en raison d'une clairance accrue.
- Le dosage à intervalle prolongé est aussi efficace que le dosage conventionnel de la tobramycine dans le traitement des exacerbations pulmonaires de la fibrose kystique chez les enfants et les adultes.
- L'amikacine pourrait également être employée aux fins de traitement de la fibrose kystique. Quant à la gentamicine, les données à cet effet sont limitées. On ne dispose pas de données suffisantes concernant des patients atteints de fibrose kystique pour guider le dosage à intervalle prolongé des AG, sauf dans le cas de la tobramycine. Si d'autres AG doivent être administrés, utiliser le dosage conventionnel.
- Pour le dosage conventionnel, se reporter aux sections précédentes visant les adultes et les patients pédiatriques. Les pics cibles sont de 10 à 15 mg/L et les creux cibles, de moins de 2 mg/L.

DOSE ET SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

Dose (patients pédiatriques et adultes, à partir de l'âge de 1 mois)

- **Vierge de tout traitement :**

Clairance de la créatinine	Dose de départ de tobramycine
supérieure ou égale à 50 mL/min	10 mg/kg IV q24h
de 30 à 49 mL/min	10 mg/kg IV q36h
de 20 à 29 mL/min	10 mg/kg IV q48h
inférieure à 20 mL/min	éviter
Dose maximale de tobramycine de 600 mg/jour avant que les taux soient connus	

- **Patient précédemment traité à la tobramycine :** dose basée sur le suivi pharmacologique antérieur
- Dose basée sur le poids idéal (se reporter à l'annexe B)

Suivi des concentrations plasmatiques :

- La seule surveillance des creux suffit généralement avec le dosage à intervalle prolongé des AG; les creux servent à vérifier que les AG sont adéquatement éliminés.
- Les pics ne sont PAS couramment mesurés, mais pourraient être demandés pour permettre une surveillance pharmacocinétique individualisée s'il y a des préoccupations vis-à-vis la réponse au traitement.
 - Les patients atteints de fibrose kystique présentant une clairance plus rapide des AG, les pics extrapolés peuvent être substantiellement plus élevés que les valeurs mesurées.

Concentrations plasmatiques cibles :

- Creux: moins de 1 mg/L
- Pics [*si requis*]: de 20 à 30 mg/L; les pics ne doivent PAS excéder 50 mg/L

Prélèvements:

- Les creux sont prélevés immédiatement avant une dose (dans les 30 minutes).
- Les pics sont prélevés 90 minutes après la FIN de la perfusion du médicament.
- L'heure exacte et la durée d'administration du médicament et de prélèvement des échantillons de sang doivent être soigneusement notées.

Moment de la prise des concentrations plasmatiques :

- La notion d'état d'équilibre ne s'applique pas au dosage à intervalle prolongé; les taux pourraient donc être prélevés avant la 2^e dose.

Interprétation des concentrations plasmatiques et ajustement de la dose :

- Veiller à ce que les échantillons sériques aient été prélevés au moment approprié.
- Si la tobramycine est administrée par inhalation en plus de la voie intraveineuse, l'absorption de tobramycine inhalée pourrait contribuer aux concentrations sériques de tobramycine.
- Si le creux est inférieur à 1 mg/L, maintenir la dose courante.

- Ajuster la dose d'AG si les concentrations sériques ne sont pas dans l'intervalle cible, comme suit :

creux élevé	prolonger l'intervalle entre les doses
pic élevé	diminuer la dose
faible pic	augmenter la dose

Concentrations plasmatiques ultérieures :

- Les creux devraient faire l'objet d'une surveillance tous les 7 jours ou moins si cela s'avère nécessaire du point de vue clinique.

GENTAMICINE/TOBRAMYCINE ET HÉMODIALYSE INTERMITTENTE

COMMENTAIRES GÉNÉRAUX

- **Le dosage à intervalle prolongé n'est pas indiqué pour les patients hémodialisés; utiliser le dosage conventionnel.**
- Chez les patients sous hémodialyse intermittente, les AG sont administrées les jours de dialyse, généralement trois fois par semaine.
- Les doses d'AG sont administrées *après* la dialyse.
- La première dose d'AG est administrée le jour auquel elle est prescrite; administrez les doses suivantes les jours de dialyse.
- Les AG sont éliminées par l'hémodialyse (dans une plus large mesure que la vancomycine).
 - Les dialyseurs à haut débit réduisent les concentrations sériques d'AG d'environ 50 %.
 - Exemple : La concentration sérique de gentamicine avant la dialyse est de 5 mg/L; après une séance d'hémodialyse de 4 h, elle sera – post-dialyse – d'environ 2,5 mg/L.

DOSE

Dose de charge :

- **1,5 à 2 mg/kg IV**
 - en fonction du poids sec/poids de dosage (se reporter à l'annexe B)
 - arrondir la dose aux 20 mg près

Dose d'entretien initiale :

- **1 mg/kg IV**
 - en fonction du poids sec/poids de dosage (se reporter à l'annexe B)
 - arrondir la dose aux 20 mg près
 - administrée à la fin de la séance de dialyse

Poids de dosage :

Le poids sec du patient...	Utiliser comme poids de dosage
est inférieur au poids idéal	le poids sec
est moins de 20 % supérieur au poids idéal	le poids sec
est plus de 20 % supérieur au poids idéal	le poids ajusté Poids ajusté = $0,4 \times (\text{poids réel} - \text{poids idéal}) + \text{poids idéal}$

SUIVI DES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

Creux :

- Faire le prélèvement dans les 30 minutes précédant la séance d'hémodialyse
- Taux cible avant l'hémodialyse : de 1,5 à 3 mg/L

Pics :

- PAS couramment prélevés
- Mesurer le pic 60 minutes après la FIN de la perfusion du médicament, le cas échéant
- Pic ciblé : de 6 à 10 mg/L, en fonction de l'indication (consulter la section sur les concentrations sériques cibles dans « Adultes – Dosage conventionnel de la gentamicine et de la tobramycine »)

GENTAMICINE ET TOBRAMYCINE PENDANT LA GROSSESSE

COMMENTAIRES RELATIFS À L'UTILISATION DES AMINOSIDES PENDANT LA GROSSESSE

- La filtration glomérulaire peut être jusqu'à 50 % supérieure chez les patientes enceintes et venant d'accoucher, ce qui se traduit par une demi-vie plus courte que chez celles qui ne sont pas enceintes.
- Pendant la grossesse, le volume de distribution se trouve accru, tandis que la période post-partum est associée à une plus grande mobilisation des fluides, suivie d'une diurèse tandis que le corps élimine le volume de fluides accru associé à la grossesse.
- Dosage à intervalle prolongé
 - Données limitées concernant le dosage à intervalle prolongé des aminosides pendant la grossesse; utiliser avec précaution.
 - Dosage à intervalle prolongé post-partum mieux documenté.
 - Pour les patientes enceintes et venant d'accoucher, il faut utiliser le poids corporel réel. Pour celles parmi ces patientes qui seraient obèses, ne pas dépasser une dose maximale de 500 mg avant que les taux soient connus.
 - Dose et intervalle de départ
 - 5 mg/kg IV q24h (si la Clcr est supérieure ou égale à 60 mL/min)
 - dose basée sur le poids corporel réel
 - maximum de 500 mg/24 h avant que les taux soient connus
 - intervalle posologique ajusté selon la fonction rénale
 - Surveillance
 - Creux prélevés dans les 30 minutes avant la 2^e dose
 - taux cible de moins de 1 mg/L
- Dosage conventionnel
 - Dose et intervalle de départ
 - 2 mg/kg IV x 1 dose de charge, puis
 - de 1,5 à 2 mg/kg IV q8h (si la Clcr est supérieure ou égale à 80 mL/min)
 - dose basée sur le poids corporel réel
 - intervalle posologique ajusté selon la fonction rénale
 - Surveillance
 - taux cibles – consulter la section « Adultes – dosage conventionnel de la gentamicine/tobramycine »

AMIKACINE

COMMENTAIRES GÉNÉRAUX, DOSE ET SUIVI

- L'amikacine est un AG moins couramment utilisé au spectre d'activité et au profil de toxicité similaires à ceux de la gentamicine et de la tobramycine.
- Le dosage et les concentrations sériques diffèrent cependant d'avec la gentamicine et la tobramycine.
- La détermination de la concentration sérique est effectuée par un laboratoire à l'extérieur de la province; il faut donc s'attendre à des délais dans l'obtention des résultats.

- Dosage à intervalle prolongé

- Dose initiale
 - 15 mg/kg IV, en fonction du poids idéal ou du poids de dosage (se reporter à l'annexe B); arrondir la dose aux 25 mg près
- Intervalle initial

Clairance de la créatinine	Intervalle de dosage
supérieure ou égale à 60 mL/min	q24h
de 40 à 59 mL/min	q36h
de 20 à 39 mL/min	q48h; envisager le dosage conventionnel
inférieure à 20 mL/min	Administrer la première dose puis effectuer des prélèvements en série pour connaître les concentrations sériques du médicament, afin de déterminer quand donner la prochaine dose. Envisager le dosage conventionnel.

- Dosage conventionnel

- Dose initiale
 - 7.5 mg/kg IV x1 dose de charge peut être envisagée, suivi de
 - 5 à 7.5 mg/kg IV, en fonction du poids idéal ou du poids de dosage (se reporter à l'annexe B); arrondir la dose aux 20 mg près
- Intervalle initial

Clairance de la créatinine	Intervalle de dosage
supérieure ou égale à 80 mL/min	q8h
de 50 à 79 mL/min	q12h
de 20 à 49 mL/min	q24h
inférieure à 20 mL/min	q48-72h; administrer la première dose puis effectuer des prélèvements en série pour connaître les concentrations sériques du médicament, afin de déterminer quand donner la prochaine dose; une surveillance étroite est recommandée

- En ce qui concerne le dosage à intervalle prolongé de l'amikacine :

- Creux cible : moins de 4 mg/L
- Pic [*si requis*] : de 35 à 50 mg/L
- Le nomogramme du Hartford Hospital pourrait être utilisé pour déterminer l'intervalle de dosage approprié à partir d'un taux prélevé aléatoirement de 8 à 12 h après la première dose, dans la mesure où il s'agissait d'une dose de 15 mg/kg.
 - Diviser en deux le taux d'amikacine sérique obtenu, puis reporter le résultat sur le graphique (voir l'annexe D).

- Pour le dosage conventionnel de l'amikacine, cibler les concentrations sériques suivantes :

	Concentrations plasmatiques minimales (CREUX) cibles (mg/L)	Concentrations plasmatiques maximales (PICS) cibles (mg/L)
Infections modérées	moins de 4	20-25
Infections graves	moins de 2	25-30

RÉFÉRENCES

Références générales et nomogrammes

Drew RH. Dosing and administration of parenteral aminoglycosides (revised June 4, 2015). UpToDate. Accessed July 2016.

Avent ML et al. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. Intern Med J 2011;41:441-449

Stankowicz MS et al. Once-daily aminoglycoside dosing: an update on current literature. Am J Health-Syst Pharm 2015;72:1357-64

Nicolau DP et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2184 adult patients. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:650-5 [Hartford Hospital nomogram]

Bailey TC et al. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. CID 1997;24:786-95 [Barnes-Jewish Hospital Guidelines]

Anaizi N. Once-daily dosing of aminoglycosides: a consensus document. Int J Clin Pharmacol Ther 1997;35:223-6

Sarubbi FA et al. Amikacin serum concentrations: prediction of level and dosing guidelines. Ann Int Med 1978;89:612-8

Aminoglycosides high dose extended interval dosing/monitoring guidelines. In: Bugs & Drugs, an antimicrobial/infectious diseases reference. p. 59-63, 2012

Aminoglycosides conventional dosing/monitoring guidelines. In: Bugs & Drugs, an antimicrobial/infectious diseases reference. p.64-67, 2012

Aminoglycoside antibiotics – dosing and monitoring guidelines. In: Capital Health Antimicrobial Handbook. p. 22-27, 2012

Référence pédiatrique

IWK Health Centre Aminoglycosides dosing & monitoring guidelines. April 2014.

Références concernant la fibrose kystique

Flume PA et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Treatment of Pulmonary Exacerbations. Am J Resp Crit Care Med 2009;180:802-808

Prescott WA et al. Extended-interval once-daily dosing of aminoglycosides in adult and pediatric patients with cystic fibrosis. Pharmacotherapy 2010;30(1):95-108

Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 2, Art. No.:CD002009.

Smyth A et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis – the TOPIC study: a randomized controlled trial. Lancet 2005;365:573-78

Stenbit AE et al. Timing of inhaled tobramycin affects assessment of intravenous tobramycin pharmacokinetic monitoring. Journal of Cystic Fibrosis 2013;12:403-406

Références concernant la dialyse

Dager WE et al. Aminoglycosides in intermittent hemodialysis: pharmacokinetics with individual dosing. *Ann Pharmacother* 2006;40:9-14

Teigen MMG et al. Dosing of gentamicin in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2006;46:1259-1267

Heintz BH et al. Clinical experience with aminoglycosides in dialysis-dependent patients: risk factors for mortality and reassessment of current dosing practices. *Ann Pharmacother* 2011;45:1338-45

Agarwal R and Weir MR. Dry Weight: A Concept Revisited in an Effort to Avoid Medication-Directed Approaches for Blood Pressure Control in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1255-1260

Références périmatales

Ward K et al. Once-daily dosing of gentamicin in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(3):498-506

ANNEXE A : Calcul de la clairance de la créatinine (Clcr)

Femmes	Hommes
Clcr = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}^\dagger}{\text{CrS (en mcmol/L)}}$	Clcr = $\frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (en kg)}^\dagger \times 1,2}{\text{CrS (en mcmol/L)}}$
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 réel du patient à moins qu'il se situe à 20 % au-dessus du poids idéal, auquel cas utilisez le poids ajusté :	
Poids ajusté = 0,4 x (poids réel – poids idéal) + poids idéal	

ANNEXE B : Poids idéal, poids de dosage et poids sec chez l'adulte

Poids du patient...	Utiliser
est inférieur au poids idéal	le poids corporel réel
est moins de 20 % supérieur au poids idéal	le poids corporel idéal
est plus de 20 % supérieur au poids idéal	le poids de dosage Poids de dosage = 0.4 x (poids réel – poids idéal) + poids idéal

Poids corporel idéal (PCI)

Femmes	Hommes
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)

Poids sec chez patients hémodialysés : le poids post-dialyse minimum avec lequel on observe le moins de signes ou symptômes de hypovolémie ou hypervolémie

ANNEXE C : Poids corporel idéal et poids de dosage pédiatriques

Poids de l'enfant...	Utiliser
est moins de 20 % supérieur au poids idéal	le poids corporel réel
est plus de 20 % supérieur au poids idéal	le poids de dosage Poids de dosage = 0.4 x (poids réel – poids idéal) + poids idéal

Poids idéal (de 1 à 18 ans) :

- Enfants de moins de 5 pi : $\frac{\text{taille (cm)}^2 \times 1,65}{1000}$
- Garçons de 5 pi et plus : 39 kg + (2,3 x po au-dessus de 60 po)
- Filles de 5 pi et plus : 42,2 kg + (2,3 x po au-dessus de 60 po)

ANNEXE D : Nomogramme du Hartford Hospital

- Ce nomogramme ne doit être utilisé que pour une dose de 7 mg/kg de gentamicine ou de tobramycine.
- Ce nomogramme suppose un volume de distribution de 0,3 L/kg.
- Si l'intervalle tombe dans une zone portant l'indication q24h, q36h ou q48h, l'intervalle de dosage devrait être, respectivement, de 24, 36 ou 48 heures.
- Si le taux aléatoire tombe sur l'une des lignes obliques, choisir l'intervalle plus long.
- Si le taux aléatoire se trouve au-dessus de la zone d'intervalle de dosage q48h, délaisser le dosage à intervalle prolongé pour opter plutôt pour le dosage conventionnel.
- Si le taux d'intervalle s'inscrit en dessous du nomogramme (c.-à-d. inférieur à 2 mg/L), le dosage des AG/la thérapie doivent être réévalués advenant que l'état du patient ne se soit pas amélioré.
- Le nomogramme du Hartford Hospital pourrait être utilisé pour l'amikacine pour déterminer l'intervalle de dosage approprié à partir d'un taux prélevé aléatoirement de 8 à 12 h après la première dose, dans la mesure où il s'agissait d'une dose de 15 mg/kg.
 - Diviser en deux le taux d'amikacine sérique obtenu, puis reporter le résultat sur le graphique (voir l'annexe D).

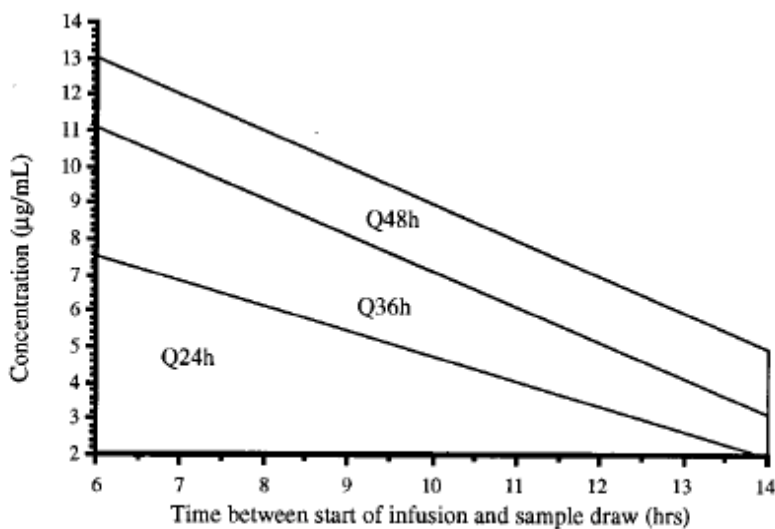


FIG. 1. ODA nomogram for gentamicin and tobramycin at 7 mg/kg.