

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

Selon recommandations <https://swisspeddose.ch/>

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

Prématuré et Nouveau-né (< = 44 sem d'âge corrigé)

VANCOMYCINE	Age gestationnel ou âge corrigé [semaines]	Dose de charge [mg/kg/dose]	Dose d'entretien [mg/kg/dose]	Intervalle* [heures]
Taux résiduel ciblé : 10 - 15 mg/L (infections sévères 15 – 20 mg/L)	< 30	25	20	24
	30 – 34	25	20	18
	34 – 38	25	20	12
	38 - 44	25	15	8
Si suspicion atteinte rénale / oligo-anurie (diurèse < 0.5 à 1 mL/kg/h) → réévaluer les doses avec un médecin cadre				

*Intervalle entre la dose de charge et la première dose d'entretien et entre les doses d'entretien

Enfant > 1 mois (> 44 sem âge corrigé) à 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
	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** : 20 mg/kg/dose (dose journalière maximale totale : 2 g/j (4g/j si inf. sévère). Pour les cas particuliers où une dose supérieure à 2 g/jour semble nécessaire selon les taux plasmatiques, veuillez consulter les infectiologues au 33763 ou les pharmacologues au 32747.

Administration

L'administration intermittente est le mode d'administration de premier choix chez l'enfant aux HUG.

La prescription et l'adaptation des doses lors d'administration de vancomycine en perfusion continue se fait **en accord avec les infectiologues**. Elle doit être réservée à des situations extrêmement particulières (voir page 3).

- 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: **Info 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. Le taux résiduel est l'indicateur pour l'effet antibactérien !
- Prématuré et Nouveau-né (néonatalogie, <= 44 sem d'âge corrigé) :**
Contrôler le premier taux résiduel **avant la 3^{ème} dose** (dose de charge incluse) après le début du traitement pour anticiper un éventuel sous-dosage (équilibre (steady-state) encore non atteint). Recontrôler le taux résiduel par la suite après 3 doses (= à l'équilibre). Pour plus d'informations, veuillez consulter les infectiologues au **33763**.
- Enfants > 1 mois (> 44 sem d'âge corrigé) à 18 ans :**
Contrôler le taux résiduel **avant la 4^{ème} dose** après le début du traitement.
- Afin d'éviter des retards dans l'administration de la vancomycine, **prélever le taux 1 à 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. Les prélèvements ne doivent pas être faits par la voie utilisée pour la perfusion.
- En présence d'une oligo-anurie (diurèse < 0.5 mL/kg/h), recontrôler les taux avant chaque dose.
- Si durée du traitement > 5 jours, contrôler le taux résiduel (Cmin) et la fonction rénale au min 1x / sem, en particulier lors de facteurs de risques (RCIU sévère, atteinte rénale avec diurèse < 1.5 mL/kg/h, co-médication avec d'autres substances néphrotoxiques (ex. AINS, gentamicine). Risques / bénéfices à discuter au cas par cas en cas de difficultés / limitations liées aux prélèvements sanguins (ex. NN/prématurés)
- Recontrôler le taux résiduel après 3 doses (= à l'équilibre) après chaque changement posologique.
- 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 ^e dose.
	18 heures	Raccourcir l'intervalle à 12 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4 ^e dose.
	12 heures	Raccourcir l'intervalle à 8 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4 ^e dose.
	8 heures	Raccourcir l'intervalle à 6 heures sans modifier la dose. Contrôler le taux résiduel avant la 4 ^e dose.
	6 heures	Maintenir l'intervalle de 6 heures. Augmenter la dose selon : $dose_{nouvelle} = \frac{concentration_{ciblée} \times dose_{ancienne}}{concentration_{mesurée}}$ Attention: tenir compte de la dose max recommandée (20 mg/kg/dose resp. 2 g/jour) Consulter infectiologues 33763 si dose calculée supérieure
>15 mg/L - < 20 mg/L	(correct pour âge/fonction rénale)	Si infection sévère (taux visé 15 à 20 mg/L) : ne rien faire Si infection modérée (taux visé 10 à 15 mg/L) : augmenter l'intervalle par tranche de 6 heures (ex. si intervalle 12h, passer à 18h) Contrôler le taux résiduel avant la 4 ^e 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 glycopeptide inhibant la paroi de cellulaire de bactéries Gram +. **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. Lors de taux restants inefficaces, il peut être utile de déterminer le taux pic pour évaluer la distribution du médicament dans l'organisme et/ou la demi-vie. Le taux pic se prélève 3-4h après le début de la perfusion (2-3h après la fin de la perfusion).
 - Un taux pic très abaissé peut être le signe d'un problème de distribution de la vancomycine (ECMO, oedème) ou d'une demi-vie accélérée (hyperfiltration glomérulaire)
 - Un taux pic > 40 mg/L indique en général un taux résiduel > 15 mg/L (risque de néphrotoxicité augmenté). La mesure d'un taux pic (C1) et d'un taux résiduel (C2) permet d'estimer la demi-vie chez un patient au moyen de la formule suivante :
$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times \Delta \text{temps}}{\ln C_1 - \ln C_2}$$
 - 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). Pour plus d'informations sur la néphrotoxicité des médicaments et la prévention de l'insuffisance rénale aigue, consulter https://pharmacie.hug.ch/sites/pharmacie/files/infomedic/utilismedic/Nikitag_carte_poche.pdf
 - 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 et plus flexibles, diminution du risque de néphrotoxicité.
- Les données chez l'enfant et le nouveau-né sont encore limitées. La perfusion continue de vancomycine nécessite une dose de charge variable selon les études. Les posologies d'entretien utilisées dans les études sont encore empiriques, variables d'une étude à l'autre. Chez les enfants, il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur les doses à utilisées ni sur les concentrations C_{ss} cibles à atteindre. Les données actuelles ne permettent donc pas de conclure à un avantage en termes d'efficacité clinique ou de toxicité (l'incidence de néphrotoxicité est moindre chez l'enfant que chez l'adulte) par rapport à la perfusion intermittente. Parmi les problèmes potentiels des perfusions continues persiste la nécessité d'un accès intraveineux sécuritaire et des risques d'incompatibilités médicamenteuses.
- L'administration intermittente reste le mode d'administration de premier choix chez l'enfant aux HUG.**

La prescription et l'adaptation des doses lors d'administration de vancomycine en perfusion continue se fait **en accord avec les infectiologues**. Elle doit être réservée à des situations extrêmement particulières :

Indications chez enfants ayant les présentations cliniques/biologiques suivantes, entre autres :

- Bactériémie soutenue ne répondant pas à un traitement adapté (dose et fréquence) discontinu de vancomycine
- Infection de cathéter centraux si les circonstances exigent de conserver le cathéter (PSE de vancomycine à 5 mg/mL ou Verrou Vancomycine HUG 5 mg/mL (« Vancolock ») pour DAVI selon [protocole](#))
- Thrombose vasculaire septique
- Autres situations selon l'avis de l'infectiologue uniquement

Nota Bene : Pas de traitement empirique (germe inconnu) avec vancomycine en continu

Schéma posologique (enfant > 10 kg):

- **Dose de charge** : 15 mg/kg/dose sur 1 à 2h si fonction rénale compétente (pas nécessaire si traitement vancomycine en discontinu déjà présent depuis \geq 3 jours)
- **Dose d'entretien** : 40 mg/kg/jour par défaut (avec dose aux 5 mg près entre 15 à 60 mg/kg/jour variable selon les patients)
- **Concentration cible** : 20 à 25 mg/L, première mesure à H24, puis recontrôle des taux 2x/sem sauf si situation clinique change et nécessite un recontrôle. Taux après 24h en cas de changement de posologie (adaptation de la posologie se fait par une règle de 3).

- **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 (75 à 80%), principalement par filtration glomérulaire. La demi-vie dépend de la fonction rénale et est prolongée en cas d'insuffisance 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 (fonction rénale normale)
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 de la vancomycine : **Infectiologie 33763**

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

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

Références : Neofax online (Micromedex) / 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. 25th ed. 2018 Lexicomp et Uptodate on-line / Neonatal formulary NNF7 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 / Waioneo 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 / Widmer N et al. Suivi thérapeutique des médicaments (II) La pratique clinique. Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 1649-60