

Maîtrise Universitaire en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

Impact de recommandations écrites sur le monitoring thérapeutique (TDM) de la gentamicine et de la vancomycine en néonatalogie

présenté à la

Faculté des sciences de
l'Université de Genève

par

Ana Coelho

Responsables

**Dre Caroline Fonzo-Christe, Dr Bertrand Guignard,
Prof. P. Bonnabry**

Genève
2011

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail de recherche.

L'accomplissement de ce projet m'a permis de rencontrer de nombreux professionnels de santé qui m'ont consacré volontiers de leur temps :

Merci à toute l'équipe de la pharmacie des HUG pour leur accueil chaleureux et leur soutien.

Un grand Merci à la Dre Caroline Fonzo-Christe et au Dr Bertrand Guignard, responsables de ce projet, pour leur encadrement, leur nombreux conseils, leur disponibilité, et pour la relecture du travail.

Merci à Yann Levy-Jamet pour l'extraction des données des patients.

Merci à Claude-Alain Mouthon pour l'extraction des données de laboratoire.

Merci au Dr Riccardo Pfister pour les précieuses informations qu'il m'a fournies.

Merci au Dr Nicolas Widmer pour la présentation du service de TDM au CHUV et pour les nombreuses informations qu'il m'a fournies.

Merci à Claudia Zaugg pour son aide tout au long de ce travail de recherche.

Merci au Professeur Pascal Bonnabry pour la relecture du travail.

Enfin je remercie mes amis et ma famille, pour leur présence à chaque étape de ma vie, et pour leur précieux soutien dans tout ce que j'entreprends.

Résumé

Les infections bactériennes sont des causes majeures de complications chez les nouveau-nés et particulièrement les prématurés. Deux antibiotiques, la gentamicine et la vancomycine disponibles sur le marché depuis de nombreuses années, sont utilisés en première intention aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) dans les suspicions d'infection ou dans les traitements d'infections avérées chez ces patients.

La gentamicine utilisée en prophylaxie ou lors d'infection précoce du nouveau-né, fait partie de la famille des aminoglycosides et son effet antibactérien se manifeste principalement sur les souches de bactéries aérobies à Gram négatif. Son activité antibactérienne est concentration-dépendante : l'efficacité est alors corrélée à la concentration maximale sérique atteinte (taux au pic) alors que la toxicité est reliée à la concentration minimale (taux résiduel). La vancomycine est utilisée dans les infections nosocomiales tardives des nouveau-nés et des prématurés. Elle fait partie de la famille des glycopeptides et son activité antimicrobienne se manifeste sur les bactéries à Gram positif principalement, aérobies et anaérobies. Son efficacité antibactérienne est temps-dépendante : la concentration minimale bactéricide doit être atteinte. Les effets indésirables les plus fréquents pour la gentamicine sont une toxicité pour l'oreille interne et une toxicité rénale. Ces effets sont très rarement observés lors de traitements par la vancomycine mais les risques augmentent lors de doses trop élevées ou lors de co-traitements avec la gentamicine.

Le *Therapeutic Drug Monitoring* ou TDM est recommandé lors de traitements par la gentamicine et/ou la vancomycine, pour éviter une toxicité et optimiser le traitement en évitant un sous-dosage : il est utilisé en routine aux HUG.

Une Maîtrise Universitaire d'Etudes Avancées (MAS) en pharmacie hospitalière, effectuée au sein des HUG, a été réalisée précédemment dans le but d'évaluer et d'optimiser le TDM dans le service de néonatalogie et des soins intensifs de pédiatrie, principalement pour la gentamicine et la vancomycine. En effet, un manque de standardisation dans les pratiques en matière de prescription et de TDM a pu être observé, et pour remédier à cette hétérogénéité, des recommandations écrites ont été distribuées dans le service et implémentées dans le système de prescription informatisée Clinisoft®. La présente étude rétrospective a pour but d'évaluer l'impact de ces recommandations sur la pratique médicale, en ce qui concerne la prescription et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine.

Suite aux recommandations sur la gentamicine, une nette amélioration des prescriptions a pu être observée : le schéma EID (*extended interval dosing*) est à présent prescrit dans 97% des cas et les intervalles posologiques sont plus souvent adéquats. Un impact positif des recommandations a également été observé en ce qui concerne le TDM : le nombre de patients subissant des prélèvements inutiles a diminué, le dosage du taux au pic n'est désormais plus réalisé et l'utilisation du TDM a été standardisée. Ces changements ont permis d'obtenir des taux plus souvent dans la cible thérapeutique (71% des cas). Enfin, les adaptations face à des dosages infrathérapeutiques ou suprathérapeutiques sont maintenant plus adéquates.

L'impact des recommandations sur la prescription et le TDM de la vancomycine est moins net que pour la gentamicine, voire parfois négatif. En effet, les intervalles prescrits sont moins souvent adéquats à présent. Ce résultat peut être attribué à un oubli dans les recommandations établies concernant l'intervalle à prescrire chez les nouveau-nés d'un âge gestationnel de 26 semaines exactement, ce qui a provoqué une hétérogénéité des pratiques chez les médecins. Une modification des guidelines serait nécessaire afin de clarifier la prise en charge de ces prématurés. Concernant le TDM, les recommandations ont permis de supprimer les dosages de taux au pic et les prélèvements sanguins sont à présent effectués à l'état d'équilibre dans la plupart des cas. Les taux infrathérapeutiques sont à présent peu nombreux, cependant le nombre de taux dans la cible thérapeutique a légèrement baissé et le nombre de taux suprathérapeutiques a augmenté d'un facteur de 4,

avec pour conséquence des contrôles itératifs plus nombreux. Ces taux hors de la marge thérapeutique pourraient être la conséquence des intervalles trop courts chez les nouveau-nés d'âge gestationnel de 26 semaines exactement. Les adaptations sur la base des résultats des TDM sont maintenant plus adéquates, mais en ce qui concerne les taux suprathérapeutiques, les adaptations peuvent certainement encore être améliorées.

Enfin, les recommandations ont permis une baisse importante des prélèvements sanguins, ce qui est favorable d'un point de vue économique et clinique : les nouveau-nés et les prématurés ayant un petit volume sanguin, une diminution des prélèvements limite l'apparition d'anémie néonatale chez ces patients vulnérables.

Liste des abréviations

AG	Age gestationnel
APN	Age post-natal
AUC	Aire sous la courbe (<i>area under the curve</i>)
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
CIVAS	<i>Centralised IntraVenous Additive Service</i>
C_{\max}	Concentration maximale
CMI	Concentration minimale inhibitrice
C_{\min}	Concentration minimale
EID	Administration à intervalle prolongé (<i>extended interval dosing</i>)
HUG	Hôpitaux Universitaires de Genève
MAS	Master d'études avancées
MDD	Administration à multiples doses par jour (<i>multiple daily dosing</i>)
MRSA	<i>methicillin resistant Staphylococcus aureus</i>
n. dl.	Non détaillé
NEONAT	Unité de néonatalogie
NN	Nouveau-né
OM	Ordre médical
TDM	Suivi thérapeutique des médicaments (<i>therapeutic drug monitoring</i>)
USI	Unité de soins intensifs de pédiatrie
VISA	<i>vancomycin intermediate Staphylococcus aureus</i>
VRSA	<i>vancomycin resistant Staphylococcus aureus</i>

Table des matières

1	Introduction	1
1.1	Gentamicine	4
1.2	Vancomycine.....	6
1.3	<i>Therapeutic drug monitoring</i> (TDM).....	8
1.4	Etat des lieux du TDM aux HUG chez le nouveau-né et le prématuré	12
1.4.1	Gentamicine	12
1.4.2	Vancomycine.....	14
1.4.3	Recommandations établies	15
1.4.4	Indicateurs proposés pour évaluer l'impact des recommandations.....	18
2	Partie pratique : étude rétrospective post-implémentation	19
2.1	Introduction	19
2.2	Méthode	19
2.2.1	Récolte des données.....	19
2.2.2	Analyse des données	20
2.3	Résultats	21
2.3.1	Gentamicine	21
2.3.2	Vancomycine.....	28
2.3.3	Utilisation des prescriptions par défaut sur Clinisoft®	34
3	Discussion.....	34
3.1	Gentamicine	34
3.2	Vancomycine.....	35
3.3	Suivi des trois indicateurs.....	36
3.4	Utilisation des prescriptions par défaut sur Clinisoft®	37
3.5	Limitations de l'étude.....	37
4	Conclusion	38
5	Références.....	39
6	Annexes	43

1 Introduction

Disponibles sur le marché depuis de nombreuses années, la gentamicine et la vancomycine sont deux antibiotiques qui sont parfois confondus : la terminaison identique d'un point de vue phonétique, incite à les classer dans la même classe d'antibiotiques. De plus, tous deux sont principalement utilisés dans un contexte d'hospitalisation, sont administrés par voie parentérale et sont connus pour les mêmes effets toxiques.

Lors de leur découverte, les effets bactéricides de la gentamicine et de la vancomycine ont amélioré la thérapeutique antibiotique, puis la survenue de nouvelles molécules ayant moins d'effets indésirables a fait diminuer leur utilisation. Avec l'émergence de souches bactériennes résistantes, ces antibiotiques ont retrouvé une place en milieu hospitalier mais doivent être administrés avec une surveillance attentive des concentrations plasmatiques afin d'éviter des effets toxiques.

La gentamicine a été découverte en 1964 et a, pendant une dizaine d'années, été l'antibiotique de premier choix particulièrement dans les hôpitaux pour lutter contre les bactéries à Gram négatif et contre les principales souches de staphylocoques (notamment les staphylocoques dorés) [1]. L'utilisation de la gentamicine a par la suite diminué en raison de l'émergence de résistances [1]. De plus, de nouvelles molécules ont fait leur apparition tels que les inhibiteurs des bêta-lactamases, les céphalosporines de 3^{ème} génération et les nouvelles quinolones, qui présentent un profil de sécurité amélioré comparé à la gentamicine [1, 2]. Aujourd'hui, il reste cependant un large groupe d'indications pour la gentamicine. Le regain d'intérêt pour cet antibiotique est notamment dû à son efficacité antibactérienne contre *Pseudomonas*, depuis que les espèces de ce genre sont devenues une cause importante d'infections chirurgicales [3]. Dans des traitements de moins de 48 heures, souvent chez les nouveau-nés, la gentamicine est choisie pour ses effets bactéricides rapides et pour les faibles taux de résistance. Dans des traitements prolongés, la gentamicine est réservée à des indications spécifiques telles que des infections sévères (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Proteus*) ou résistantes à d'autres antibiotiques et en association avec une céphalosporine ou une pénicilline pour son effet synergique [2, 3]. En résumé, l'intérêt pour la gentamicine peut être attribué à différents facteurs : rapidité de l'effet bactéricide, efficacité, synergie avec les bêta-lactamines, faible taux de résistance et faible coût [4].

La vancomycine a été découverte en 1956 [1]. Elle a été utilisée dès lors chez l'adulte et également chez le nouveau-né pour lutter contre les infections dues à des bactéries à Gram positif, notamment les souches de staphylocoques résistantes aux autres antibiotiques disponibles [1, 5]. Cependant, des effets indésirables tels que des réactions généralisées (*red man syndrome*), des phlébites ou des insuffisances rénales ont incité les médecins à limiter l'utilisation de cet antibiotique [5]. De plus, avec l'arrivée de la méthicilline et de la céfalotine, la vancomycine a été petit à petit remplacée car ces nouvelles molécules étaient efficaces contre les staphylocoques producteurs de bêta-lactamases et possédaient moins d'effets indésirables [1]. Dans les années 1980, l'arrivée des septicémies dues à des staphylocoques à coagulase négative, l'émergence des staphylocoques dorés résistants à la méthicilline (MRSA), ainsi que la survenue d'infections à *Staphylococcus epidermidis* notamment chez les nouveau-nés, a conduit à réévaluer les bénéfices de la vancomycine [5]. Cette dernière s'est avérée avoir un rôle important dans le traitement d'infections dues à ce type de bactéries résistantes [1].

De nos jours, la vancomycine est le traitement de choix contre les infections sévères dues aux souches résistantes de staphylocoques [3]. Dans les colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*, la vancomycine est l'un des traitements utilisés (le métronidazole est cependant le traitement de premier choix) : l'administration se fait par voie orale dans ce cas.

En néonatalogie, la vancomycine est le traitement de premier choix dans les infections dues aux staphylocoques à coagulase négative. Ce choix est essentiellement dicté par l'efficacité *in vitro* de la vancomycine sur ces germes et car les résistances des pathogènes à Gram positif sont rares dans les unités de soins intensifs de néonatalogie. La vancomycine est également utilisée contre les infections à MRSA chez les nouveau-nés [5].

La gentamicine et la vancomycine sont deux antibiotiques utilisés depuis de nombreuses années mais qui possèdent malgré tout des effets indésirables non négligeables. Leur utilisation dans des populations particulièrement vulnérables telles que les nouveau-nés et les prématurés semble au premier abord contradictoire.

Les essais cliniques sont réputés plus difficiles chez l'enfant, à cause de limites éthiques entre autres, ainsi il est fréquent d'utiliser de « vieilles » molécules dont l'efficacité et la toxicité à long terme sont connues [6]. C'est le cas de la gentamicine et de la vancomycine : leur utilisation depuis de nombreuses années a permis d'avoir aujourd'hui une bonne connaissance de leur pharmacocinétique, des posologies, des intervalles de doses et des mesures à prendre afin de limiter les effets indésirables. De plus, leur grande efficacité en fait des antibiotiques de choix en néonatalogie.

En effet, les septicémies bactériennes sont des causes majeures de complications néonatales : elles engendrent des durées prolongées d'hospitalisations voire des décès chez les prématurés. La mortalité et la morbidité sont encore plus élevées en cas de prématurité extrême ou de retard de croissance intra-utérin. Les nouveau-nés prématurés sont très sensibles aux infections nosocomiales pendant leur hospitalisation dans les unités de soins intensifs, d'une part à cause de leur immaturité immunologique et d'autre part à cause des techniques invasives couramment utilisées comme les cathéters intraveineux et les intubations endotrachéales [7, 8].

Les infections néonatales peuvent être précoces ou tardives. Les infections précoces surviennent dans les 7 premiers jours après la naissance et sont d'origine prénatale, transmises par la mère. Le nouveau-né est contaminé par du liquide amniotique ou par du sang infecté [9]. Les nouveau-nés à terme sont généralement infectés par des bactéries telles que les streptocoques du groupe B, *Escherichia coli* et les entérocoques [9]. Les pathogènes impliqués dans les infections des prématurés sont également les streptocoques, *Escherichia coli*, mais aussi *Haemophilus influenzae* et en général les bactéries à Gram négatif [9]. Un suivi rapproché des nouveau-nés est assuré à la naissance afin d'éviter le développement d'un sepsis qui peut être fulminant dans cette population. Une antibiothérapie est débutée à la moindre suspicion d'infection, avant même la confirmation par une analyse bactériologique. La gentamicine est l'antibiotique de choix avec l'amoxicilline.

Les infections tardives dites nosocomiales apparaissent plus de 7 jours après la naissance du nouveau-né et peuvent être transmises par contact, par l'environnement ou par des dispositifs intraveineux (cathéters). Les germes les plus fréquemment à l'origine de ces infections sont les staphylocoques (blancs ou dorés), *Pseudomonas*, *Klebsiella* et *Candida* [9]. L'antibiotique de premier choix lors d'infection nosocomiale due entre autre à la présence de staphylocoques à coagulase négative ou de staphylocoques dorés notamment les MRSA, est alors la vancomycine [7, 8].

Cependant, pour une utilisation adéquate de la gentamicine et de la vancomycine, l'efficacité et les potentiels effets toxiques doivent être pris en compte : une surveillance des concentrations plasmatiques doit être entreprise avec un programme de *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM), ainsi qu'un ajustement des posologies en cas de surdosage ou de sous-dosage, ceci afin de mener au mieux le traitement antibiotique.

Dans le cadre d'une Maîtrise Universitaire d'Etudes Avancées (MAS) en pharmacie hospitalière effectuée au sein des Hôpitaux Universitaires de Genève, un travail de recherche a été réalisé dans le but d'évaluer et d'optimiser le TDM en néonatalogie [10].

Ce travail de recherche s'est particulièrement intéressé aux deux antibiotiques les plus fréquemment dosés dans les unités de néonatalogie (NEONAT) et de soins intensifs de pédiatrie (USI), la gentamicine et la vancomycine, ces deux médicaments faisant l'objet d'un TDM afin d'éviter une toxicité et d'optimiser l'efficacité thérapeutique.

Dans une première étape de l'étude, il a été observé que les informations internes aux HUG sur le monitoring de la gentamicine et de la vancomycine pouvaient varier, voire être contradictoires. Un manque d'instructions a également été soulevé, concernant le moment du premier dosage à effectuer lors d'un traitement par ces antibiotiques, l'adaptation du traitement suite aux résultats du dosage et la poursuite du monitoring.

Dans une seconde étape de l'étude, un questionnaire a été élaboré par l'investigatrice à l'attention des médecins des HUG pour la plupart spécialistes en néonatalogie. Ce questionnaire contenait deux cas cliniques fictifs et des questions s'y rapportant, et a mis en évidence une grande hétérogénéité dans les pratiques cliniques au niveau du TDM de la gentamicine et de la vancomycine.

Dans une troisième étape, une étude rétrospective sur le TDM réalisé dans les unités de néonatalogie et de soins intensifs pédiatriques des HUG a été effectuée d'avril 2008 à mars 2009, confirmant cette hétérogénéité des pratiques en matière de TDM pour les deux antibiotiques, et pour la gentamicine également en terme de posologie. Sur la base de ces résultats, des recommandations ont été rédigées dans une quatrième étape, par un groupe de travail composé de deux pédiatres infectiologues, un chef de clinique de l'USI et une pharmacienne. Les informations ont été ajoutées « au cahier de l'interne de pédiatrie » et des cartes de poches ont été distribuées. Des colloques avec le personnel médico-soignant ont été organisés afin de les informer des nouvelles recommandations, les systèmes de prescription informatisée ont été modifiés et une harmonisation des informations contenues dans les différents documents internes aux HUG a également été entreprise.

Une enquête auprès de médecins a révélé une satisfaction générale par rapport à ces recommandations qui, d'après cette étude, comblent un réel besoin ; elles ont été jugées comme étant claires et utiles [10].

Au terme de cette recherche, l'investigatrice a proposé qu'une étude ultérieure de même nature, soit effectuée 12 mois après l'implémentation des recommandations afin de connaître l'impact d'une telle démarche pour améliorer l'administration et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine.

L'objectif du présent travail de recherche est d'évaluer l'impact de ces recommandations sur la prescription de la gentamicine et de la vancomycine, par le biais d'une étude rétrospective sur les prescriptions et le TDM des nouveau-nés hospitalisés dans les unités de néonatalogie et de soins intensifs de pédiatrie des HUG. L'impact sur la prise en charge thérapeutique des nouveau-nés ainsi que la persistance du suivi des recommandations seront également étudiées. Enfin, sur la base des résultats obtenus, des stratégies pour maintenir ou améliorer le TDM pourront être proposées.

1.1 Gentamicine

La gentamicine est un antibiotique faisant partie de la famille des **aminoglycosides** (ou aminosides) qui comprend entre autres la streptomycine, l'amikacine, la nétilmicine et la tobramycine. Elle est cependant l'aminoglycoside le plus utilisé [3]. La gentamicine est produite par une espèce de bactérie du genre *Micromonospora* [1]. La structure chimique de la gentamicine est composée d'un cycle à 6 chaînons, le 2-désoxystreptamine (un aminocyclitol) en position centrale, relié par des ponts glycosidiques à deux hexoses (figure 1) [11, 12]. C'est une molécule plutôt hydrophile.

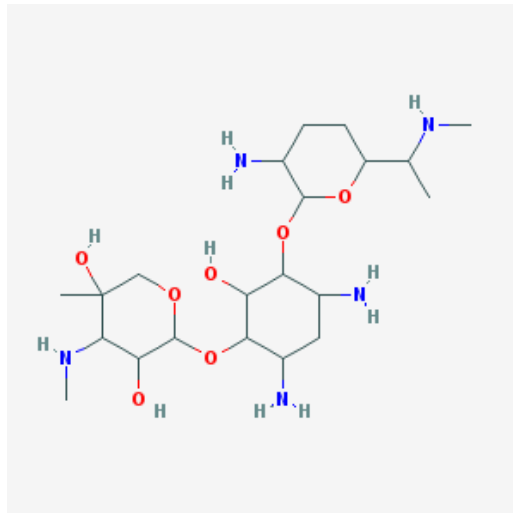


Figure 1 Structure chimique de la gentamicine

L'activité antibactérienne de la gentamicine se traduit par une inhibition de la synthèse des protéines. Afin d'atteindre sa cible principale qui est la sous-unité 30S du ribosome, la gentamicine doit traverser la membrane externe puis la membrane cytoplasmique des bactéries. Dans le cas d'une bactérie à Gram positif, la pénétration s'effectue à travers les interstices du peptidoglycan. Dans une bactérie à Gram négatif, la gentamicine utilise les porines de la membrane externe pour pénétrer dans la cellule. Une fois que la gentamicine a atteint la membrane cytoplasmique, elle s'y fixe, puis est transportée activement jusqu'au ribosome, qui est alors déformé de manière irréversible et incapable d'initialiser la synthèse protéique. Cette dernière étape de transport demande un apport d'énergie et d'oxygène ; par conséquent la gentamicine est inefficace contre les bactéries anaérobies ou dans des conditions anaérobiques [10, 11].

La gentamicine est efficace principalement dans les traitements contre les **bactéries aérobies à Gram négatif** [11]. Elle possède un large spectre d'activité antibactérienne [3]. Selon le Compendium, les germes suivants sont usuellement sensibles: *Escherichia coli*, les bactéries du genre *Proteus* et *Providencia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Enterobacter* et *Serratia*, *Citrobacter*, ***Staphylococcus (coagulase négative et positive)*** (qui est à Gram positif), *Neisseria gonorrhoeae*, les salmonelles et les shigelles [13].

La gentamicine est utilisée dans le traitement d'infections très diverses (reins, organes génitaux, voies respiratoires, tractus gastro-intestinal...) causées par les germes sensibles à l'antibiotique [13].

Le Compendium donne comme recommandations pour les nouveau-nés de plus d'une semaine et pour les nourrissons, une dose de **7.5 mg/kg/jour** (2.5mg/kg toutes les 8 heures). Pour les prématurés et les nouveau-nés âgés d'une semaine ou moins, les doses sont de **5-6 mg/kg/jour** (2.5-3.0 mg/kg toutes les 12 heures). La durée du traitement est de 7 à 10 jours quelque soit l'infection. Un traitement plus long peut s'avérer nécessaire en cas d'infections rebelles ou présentant des complications [13].

Ainsi, le schéma posologique traditionnel consiste à administrer plusieurs doses par jour (*multiple daily dosing* - MDD) mais depuis plusieurs années ce schéma est discuté. D'après la littérature, le schéma EID (*extended interval dosing*) qui consiste à administrer la gentamicine par intervalle allant jusqu'à 48 heures, s'est avéré être plus performant chez le nouveau-né : ce mode d'administration permet entre autre, l'obtention de taux sériques thérapeutiques chez plus d'enfants qu'avec le schéma MDD avec un risque néphrotoxique qui semble plus faible¹ [2, 10].

Les effets indésirables les plus fréquents des aminoglycosides sont une **toxicité pour l'oreille interne** souvent irréversible et une **toxicité rénale** de degré variable et généralement réversible [11, 13]. Plus rarement, des toxicités neuromusculaires ont également été observées [2]. Certains facteurs individuels peuvent faire varier ces risques de toxicité, comme la préexistence d'une maladie, la sévérité de la maladie, l'administration concomitante d'autres molécules néphrotoxiques et la prédisposition génétique. Une prise prolongée d'aminoglycosides a également été associée à un risque de toxicité indépendant de ces facteurs [2].

Le risque de néphrotoxicité est accru chez les insuffisants rénaux recevant des doses élevées de gentamicine ou suivant un traitement relativement long. Au niveau vestibulaire et auditif, les effets toxiques s'observent surtout chez les insuffisants rénaux, ou chez les patients qui ont une fonction rénale normale mais qui reçoivent des doses élevées de gentamicine ou dont le traitement dépasse la durée recommandée. L'utilisation de la gentamicine avec d'autres médicaments potentiellement toxiques pour le rein (comme la vancomycine, l'amphotéricine B, les diurétiques) augmente le risque néphrotoxique du traitement [13].

L'efficacité de la gentamicine est corrélée à la concentration maximale (C_{max}), aussi appelée taux au pic, plutôt qu'à la dose, alors que la toxicité est reliée à la concentration minimale (C_{min}), aussi appelée taux résiduel. La valeur de C_{max} à atteindre est dérivée de la concentration minimale inhibitrice (CMI) déterminée *in vitro* pour le microorganisme en question. Afin d'obtenir des concentrations sériques thérapeutiques, le rapport C_{max}/CMI devrait se trouver entre 8 et 12 [14].

L'activité antibactérienne des aminoglycosides est donc **concentration-dépendante** : l'effet bactéricide augmente avec la concentration maximale sérique [11]. Les aminoglycosides sont plus efficaces si la dose journalière est donnée en une seule administration, l'efficacité étant corrélée avec la concentration au pic. La toxicité est de cette façon également réduite car la capture des aminoglycosides par le tissu rénal et cochléaire est saturable et dépend de la concentration minimale [11, 15].

A cause de sa faible lipophilie, l'absorption intestinale de la gentamicine est limitée ainsi que la pénétration dans le liquide céphalorachidien [11]. Pour une utilisation systémique, une **administration parentérale** (intraveineuse ou intramusculaire) est nécessaire.

La structure polychargée de la gentamicine limite sa distribution dans le liquide extracellulaire dans un premier temps, puis la distribution se fait dans la plupart des tissus [16]. La gentamicine ne traverse pas les membranes cellulaires, à l'exception des cellules du rein, où elle s'accumule dans le cortex, et de l'oreille interne.

La demi-vie de la gentamicine est de **3 à 11.5 heures** chez le nouveau-né de moins d'une semaine et de **3 à 6 heures** chez le nouveau-né d'une semaine à 1 mois, (chez l'adulte ayant une fonction rénale normale, la demi-vie est de 1.5 à 3 heures) [16].

La gentamicine n'est pratiquement pas métabolisée par l'organisme humain et est éliminée sous forme inchangée par filtration glomérulaire [13].

¹ Pour plus d'informations sur la supériorité du schéma EID par rapport au MDD, se référer au travail de diplôme de Claudia Zaugg, « Evaluation et optimisation du TDM en néonatalogie » pp.34-38

Afin d'améliorer l'efficacité de la gentamicine et d'éviter les effets indésirables, un monitoring thérapeutique est recommandé en néonatalogie. Le TDM permet de connaître la concentration sérique de gentamicine et de faire des ajustements de posologie si nécessaire [2]. La gentamicine ayant une efficacité dépendante de la concentration maximale atteinte, il est nécessaire d'obtenir un taux sérique au pic suffisamment élevé. Avec un mode d'administration de type MDD, la probabilité d'avoir un taux au pic dans la marge thérapeutique est plus faible qu'avec un schéma EID. Pour cette raison, avec un schéma MDD, il est nécessaire de contrôler le taux au pic et le taux résiduel. Avec le schéma EID, seul le dosage du taux résiduel est recommandé car le taux au pic est pratiquement toujours suffisant. Le TDM est recommandé lors de traitements qui durent plus de 3 jours ; pour des durées de traitement plus courtes, le risque de toxicité est faible [10].

En néonatalogie et aux soins intensifs de pédiatrie des HUG, la Garamycine[®] 20mg/2ml a été remplacée par la Gentalline[®] 10mg/1ml (produit français) en août 2009 car elle n'était plus disponible sur le marché suisse : la Garamycine[®] 80mg/2ml toujours disponible est principalement utilisée chez l'adulte aux HUG. Depuis, la Gentalline[®] a été remplacée à deux reprises par la Refobacin[®] 5mg/1ml (produit allemand) pour cause de rupture de stock, en novembre 2009 et en novembre 2010.

La Gentalline[®] sous forme d'ampoule à 10mg/ml peut être administrée par voie intramusculaire ou par voie intraveineuse. Lors d'administration intraveineuse lente, l'ampoule doit être injectée sur 2 à 3 minutes. Aux USI et en néonatalogie aux HUG, la gentamicine est habituellement administrée en perfusion IV sur 30 à 60 minutes.

La solution doit être préalablement diluée avec du NaCl 0.9% ou du glucose 5% (la concentration doit être comprise entre 0.1 et 2 mg/ml, avec une limite tolérée à 10 mg/ml pour les patients en restriction hydrique). La solution de gentamicine contient des sulfites (antioxydant) et des parabènes (conservateurs). Le pH de la solution est compris entre 3 et 5.5. La solution est incompatible avec les pénicillines et l'héparine [17].

1.2 Vancomycine

La vancomycine est un antibiotique produit par une bactérie du genre *Streptomyces*, qui appartient à la famille des **glycopeptides** [3]. Sa structure chimique se compose d'un heptapeptide linéaire contenant 5 cycles aromatiques, un disaccharide (glucose et vancosamine) et des acides aminés résiduels (figure 2) [11, 18].

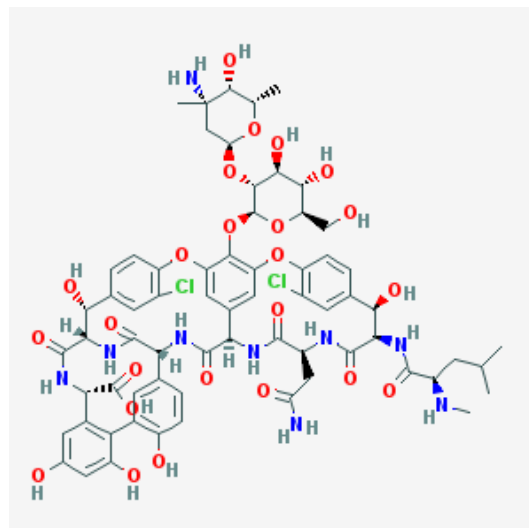


Figure 2 Structure chimique de la vancomycine

La cible de la vancomycine est la même que celle des bêta-lactamines, c'est-à-dire la synthèse de la paroi bactérienne, toutefois le mécanisme d'action est différent : la vancomycine se fixe par des liaisons hydrogène au D-alanyl-D-alanine terminal du peptide précurseur du peptidoglycan, ce qui empêche la synthèse de ce dernier [5]. De par son mode d'action, la vancomycine n'a donc un effet bactéricide que sur les bactéries en phase de multiplication [11]. Elle augmente également la perméabilité de la membrane cellulaire et inhibe la synthèse de l'acide ribonucléique [5, 11, 19].

L'activité antimicrobienne de la vancomycine se manifeste sur les **bactéries à Gram positif** principalement, **aérobies et anaérobies** [5]. La plupart des souches bactériennes suivantes sont sensibles à la vancomycine : les **staphylocoques à coagulase négative et les staphylocoques dorés**, y compris les souches résistantes à la méthicilline, les **streptocoques du groupe A et B** (ainsi que les souches multirésistantes de pneumocoques), les **entérocoques**, *Clostridium difficile*, les diphtéroïdes, *Listeria monocytogenes* et *Bacillus cereus* [11, 19].

La vancomycine s'utilise dans les traitements d'infections dues à des souches multirésistantes ou éventuellement d'infections sévères chez des sujets allergiques aux bêta-lactamines [11]. Elle est efficace pour le traitement des endocardites à staphylocoques ainsi que d'autres infections provoquées par des staphylocoques, en cas de septicémie, d'infections des os et des voies respiratoires inférieures entre autres. La vancomycine est également active en monothérapie ou associée à un aminoglycoside dans les endocardites provoquées par *S. viridans* ou *S. bovis*. Dans les endocardites entérococciques (*E. faecalis*) la vancomycine n'est active qu'en association avec un aminoglycoside [19].

Comme le traitement par la vancomycine vise principalement les infections multirésistantes, cet antibiotique est utilisé le plus souvent tardivement après la naissance et rarement pendant la première semaine de vie [10]. Par contre, les septicémies tardives des nouveau-nés étant généralement causées par des staphylocoques à coagulase négative, la vancomycine est l'antibiotique de choix dans cette indication [5].

Le Compendium recommande la posologie suivante pour les nouveau-nés et les nourrissons : une dose initiale de **15 mg/kg** et une dose d'entretien de **10 mg/kg** toutes les **12 heures** pendant la première semaine après la naissance et toutes les **8 heures** jusqu'à l'âge d'un mois. Chaque dose doit être administrée sur une durée minimale de 60 minutes [19].

Les effets indésirables les plus fréquents sont une phlébite au site d'injection, une hypotension, des réactions anaphylactoïdes et des érythèmes dans le cas d'une administration trop rapide de la vancomycine.

L'ototoxicité et la néphrotoxicité sont très rarement observées avec la vancomycine, également chez les nouveau-nés, mais le risque augmente en cas d'insuffisance rénale, d'administration de doses élevées ou de combinaison avec un aminoglycoside [5, 11, 19]. Cependant, les études effectuées ne montrent pas clairement une relation entre la néphrotoxicité ou l'ototoxicité et la concentration sérique de vancomycine [5].

En somme, d'après les études effectuées, la vancomycine semble être un antibiotique efficace et relativement sûr pour le traitement d'infections dues par des bactéries à Gram positif chez les nouveau-nés [5].

L'effet antibactérien de la vancomycine est corrélé au rapport AUC_{24h}/CMI . Comme la détermination de l'AUC est fastidieuse par le nombre de prélèvements nécessaires, c'est la C_{min} qui est utilisée en pratique comme indicateur d'efficacité, puisqu'elle reflète le temps d'exposition suffisante au médicament (**efficacité temps-dépendante**) [15]. Ainsi, une fois la concentration minimale inhibitrice atteinte, une augmentation de la concentration est inutile car elle n'augmente pas l'efficacité.

La vancomycine n'est pas absorbée par voie orale. La distribution de la vancomycine s'effectue principalement dans le liquide extracellulaire et dans les tissus. La pénétration dans le liquide céphalo-rachidien est faible ; elle augmente en cas d'inflammation méningée. La demi-vie de la vancomycine est de **6 à 10 heures** pour les nouveau-nés (la demi-vie chez l'adulte est de 5 à 11 heures) [20]. La vancomycine n'est pas métabolisée [19]. Celle-ci est principalement éliminée par voie rénale sous forme inchangée [11, 19].

Le TDM de la vancomycine est recommandé pour éviter une toxicité ou un sous-dosage : une concentration faible de vancomycine peut entraîner un traitement moins efficace et une augmentation de la résistance bactérienne, alors qu'une concentration élevée peut être associée à une néphrotoxicité et une ototoxicité [5, 21].

Afin d'optimiser le traitement par la vancomycine, un contrôle de la concentration sérique est très souvent envisagé en néonatalogie : le dosage du taux résiduel est important pour s'assurer que la concentration thérapeutique a été atteinte. Le dosage du taux au pic n'est plus recommandé en routine [10].

En néonatalogie et aux soins intensifs de pédiatrie aux HUG, la vancomycine est disponible pour les nouveau-nés sous forme de seringue à 50mg/10ml prête à l'emploi (CIVAS), fabriquée à la pharmacie des HUG pour des raisons de sécurité et d'économie. La seringue doit être conservée au frigo (+2 à +8°C). La perfusion par voie intraveineuse s'effectue dans un laps de temps d'au moins 60 minutes, avec un débit maximum de 15 mg/kg/h. La solution de vancomycine a un pH compris entre 2.5 à 4.5. La solution est incompatible avec l'héparine et les bêta-lactames [17].

La Vancomycine Sandoz[®] est également disponible aux HUG : il s'agit d'une fiole contenant 500 mg de vancomycine sous forme de poudre sèche [22]. Une reconstitution est nécessaire et s'effectue dans 10 ml d'eau PPI (pour préparation injectable), puis une dilution se fait avec du NaCl 0.9% ou du glucose 5% pour obtenir une concentration maximale de 5 mg/ml.²

1.3 Therapeutic drug monitoring (TDM)

Le « suivi thérapeutique du médicament » (*Therapeutic drug monitoring – TDM*) est une procédure qui, via le dosage de la concentration sérique à intervalle défini et son interprétation, permet de maintenir une concentration adéquate du médicament ; le but est d'optimiser les résultats cliniques du patient en adaptant son traitement médicamenteux [23, 24]. Le TDM joue un rôle important dans la sécurité et l'efficacité du médicament, en contribuant à optimiser les posologies. Il permet aussi d'individualiser le traitement, ce qui est principalement important dans le cas des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite et qui possèdent une grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle [23]. Le TDM doit cependant être utilisé de manière rationnelle, dès le moment où la décision de faire un suivi des concentrations est prise jusqu'à la décision d'adapter la posologie [25]. En effet, le dosage d'un médicament n'a de sens que si une question concrète relative au traitement existe, sans quoi le dosage est inutile et engendre des coûts [25]. Les situations suivantes peuvent motiver un TDM : une réponse insuffisante au traitement, une suspicion de toxicité, des manifestations cliniques ambiguës, une dysfonction d'un organe, un doute sur l'adéquation de la posologie [25].

Le TDM chez les nouveau-nés est particulièrement risqué : il doit être effectué avec prudence, selon des lignes directrices strictes, car des prises de sang répétitives ont été associées à une anémie néonatale [26]. De plus, comme il n'est pas toujours possible de prélever du sang depuis un cathéter, il est parfois nécessaire de piquer le tout jeune patient, ce qui engendre des douleurs et un stress.

² Informations obtenues de l'extraction des données des ordres médicaux depuis Clinisoft[®], sous « note » (cf. Résultats)

Le rationnel du TDM chez le nouveau-né, en présence d'un traitement par la gentamicine ou la vancomycine, est d'une part d'éviter une toxicité et d'autre part d'augmenter la probabilité de l'efficacité thérapeutique en évitant un sous-dosage [10]. Il est envisagé en routine chez ces patients et se justifie pour plusieurs raisons [26]. Premièrement, il n'existe pas de moyen clinique de détection précoce d'un surdosage ou d'un sous-dosage de la gentamicine ou de la vancomycine, ainsi le TDM permet de **viser une concentration cible** en ajustant les posologies des antibiotiques [25]. En effet, l'effet bactéricide de la gentamicine est lié à la concentration au pic, alors que les effets toxiques sont liés à l'exposition totale (reflétée par le taux résiduel). Dans le cas de la vancomycine, c'est le taux résiduel qui détermine l'efficacité thérapeutique, mais également la toxicité, puisqu'un taux résiduel trop élevé est associé à un risque accru d'effets néphrotoxiques [27]. Deuxièmement, en cas de réponse insuffisante au traitement, le TDM peut permettre de faire la distinction entre une **résistance pharmacologique** (concentration suffisante) qui nécessitera un changement de traitement et un **défaut d'exposition** (concentration insuffisante) qui appellera à une adaptation posologique. De plus, des taux d'antibiotiques faibles ont déjà été associés à un plus grand risque d'échec thérapeutique ainsi qu'à l'émergence de souches résistantes telles que les VISA (*vancomycin intermediate Staphylococcus aureus*) ou les VRSA (*vancomycin resistant Staphylococcus aureus*) [28]. Enfin, la gentamicine et la vancomycine ayant **des effets toxiques**, le TDM permet de prévenir les conséquences d'une imprégnation médicamenteuse rénale et/ou vestibulaire/cochléaire par une adaptation des doses à la fonction rénale [25].

Le médicament doit posséder certaines caractéristiques pour que le TDM soit faisable [25]. Généralement celui-ci se justifie lorsque les critères suivant sont remplis [5]:

- une technique de dosage est disponible et possède une marge d'erreur adéquate ;
- il existe une grande variation interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques ;
- le TDM doit permettre de prédire les concentrations sériques ultérieures chez un même patient (faible variabilité intra-individuelle) ;
- il existe une bonne corrélation entre la concentration sérique et l'efficacité ou la toxicité ;
- il est difficile de déterminer l'efficacité clinique ou les effets toxiques ou alors ces effets se manifestent tardivement.

Dans le cas de la vancomycine, la quatrième condition citée ci-dessus n'est pas remplie pour le taux au pic, avec lequel ni l'efficacité ni la toxicité ne montrent clairement une relation [5]. Le TDM de la vancomycine s'est cependant avéré essentiel pour prévenir les sous-dosages, en contrôlant le taux résiduel [5].

La variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est importante chez les nouveau-nés : la pharmacocinétique de la gentamicine et de la vancomycine est particulière et différente de celle des adultes. Cette différence s'explique essentiellement par la différence de **volume d'eau corporel** ainsi que par la **fonction rénale** encore en maturation durant la première semaine de vie des nouveau-nés à terme et des prématurés [5].

Le volume d'eau corporel des nouveau-nés représente 70-75% du poids total, comparé à 50-55% chez les adultes, et le volume extracellulaire est également plus important (40% du poids corporel vs 20% chez les adultes). Les nouveau-nés ont également moins de tissus adipeux, 15% vs 20% du poids corporel des adultes, et 25% de tissu musculaire en moins. Ces caractéristiques affectent le volume de distribution des médicaments qui est donc plus élevé chez les nouveau-nés, ce qui signifie qu'à dose équivalente (en fonction du poids corporel), la concentration sérique au pic sera plus faible chez le nouveau-né que chez l'adulte. Ces patients nécessitent donc une plus grande dose par kilogramme de poids corporel que les adultes. En outre, à cause de la grande variabilité interindividuelle, il est difficile de prédire le volume de distribution des nouveau-nés [9, 26].

A la naissance, le taux de filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire sont bas. Le prématuré a en plus un nombre réduit de glomérules en comparaison avec le nouveau-né né à terme ; la variabilité interindividuelle de la clairance rénale dans la population néonatale est donc importante [9, 26]. Ainsi, le volume de distribution des nouveau-nés, et plus particulièrement des prématurés, est plus élevé et la clairance rénale est diminuée par rapport aux nourrissons, aux enfants et aux adultes. Ces changements engendrent également des différences interindividuelles plus marquées, d'où l'importance d'un TDM dans cette population de patients [5].

Le TDM de la gentamicine et de la vancomycine est répandu chez les nouveau-nés pour les raisons évoquées ci-dessus et la majorité des coûts engendrés lors d'un traitement par la gentamicine sont la conséquence du TDM (environ 75%) [29]. Très peu d'études ont été menées afin d'analyser les bénéfices cliniques du TDM par rapport aux coûts engendrés par un tel suivi [4]. Les quelques études disponibles se sont focalisées pour la plupart sur les aminoglycosides [4, 23]. Ces études ont montré un rapport coût-efficacité favorable lors de TDM des aminoglycosides [4, 25]. Le TDM permet en effet une diminution des effets indésirables et de la mortalité [4]. Il est donc fortement recommandé d'effectuer un TDM lors de traitements par des aminoglycosides. Cependant, il est important de souligner que toutes les études coût-efficacité publiées, et qui ont abouti à ces résultats, ont été réalisées avant l'introduction de l'intervalle posologique prolongé (EID) [4].

De telles études examinant le rapport coût-efficacité chez les nouveau-nés sont rares. Les antibiotiques sont la plupart du temps administrés en prophylaxie dès la naissance, lors d'une suspicion d'infection, et le traitement est stoppé dès que l'hémoculture montre un résultat négatif. Ainsi, une étude du rapport coût-efficacité dans ce cas montrerait probablement des résultats moins favorables qu'en cas d'infection avérée avant de commencer le traitement [9]. Toutefois il a été démontré qu'avant l'implémentation du TDM au CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois), plus de 1% des prématurés développaient des surdités à cause d'une surexposition aux aminoglycosides ; les coûts médicaux et sociaux qu'engendraient ces handicaps sont à présent évités [25].

Concernant la vancomycine, il a également été démontré que le monitoring des concentrations apportait des bénéfices par rapport aux coûts engendrés. Le TDM diminue la toxicité rénale et le rapport coût-efficacité est favorable chez les patients dans les unités d'oncologie, de soins intensifs et ceux qui ont un co-traitement avec d'autres molécules néphrotoxiques. Pour ces patients à risques, le TDM est alors recommandé [4].

Il est donc important de suivre un programme TDM de la gentamicine et de la vancomycine chez les nouveau-nés à terme et chez les prématurés recevant ces médicaments: d'une part, l'efficacité et la sécurité sont augmentées chez cette population de patients particulièrement vulnérable et, d'autre part, le rapport coût-efficacité du TDM est favorable. Cependant, afin que le programme TDM soit avantageux dans la pratique clinique, il est nécessaire qu'il soit pratiqué de manière judicieuse.

Tout d'abord, il est important que la posologie initiale prescrite permette d'atteindre le mieux possible les concentrations voulues, ceci afin d'éviter au maximum des adaptations de dosages ultérieures et de nombreux prélèvements supplémentaires [30]. Ainsi, avant d'optimiser le TDM, il est nécessaire de s'assurer que les posologies utilisées sont les plus adéquates possibles selon les dernières données à disposition.

Ensuite, le TDM ne doit être entrepris qu'en cas d'indications appropriées : il est donc primordial de définir les situations pour lesquelles le suivi des concentrations est avantageux. D'ailleurs, dans les grands hôpitaux universitaires où le personnel médical change régulièrement, les formations continues au sujet du TDM sont fortement recommandées, en particulier en ce qui concerne les critères requis pour les demandes de dosages [24].

Aussi, lorsqu'un TDM est requis, il est important d'effectuer le prélèvement sanguin au moment où le médicament a atteint l'état d'équilibre (*steady-state*) c'est-à-dire après 5 temps de demi-vie, car on estime qu'environ 95% du médicament a été accumulé à ce moment-là. Pour les antibiotiques intraveineux, la concentration au pic est parfois mesurée et

correspond à la concentration sérique 30 minutes après la fin de la perfusion [23, 24]. Le moment du prélèvement est donc un paramètre important, car s'il n'est pas effectué au bon moment, il sera difficile d'interpréter correctement les résultats du dosage.

Enfin, l'efficacité clinique du TDM est fortement associée à l'interprétation pharmacocinétique. Si l'interprétation des valeurs dosées n'est pas adaptée, le TDM génère des coûts et des prélèvements sanguins, sans qu'aucun avantage clinique ne soit perçu ; il est aussi important que l'adaptation du traitement se fasse de manière adéquate, selon les résultats du TDM [4].

Afin d'adapter les posologies à partir des concentrations mesurées, il existe différentes méthodes. On distingue quatre stratégies d'adaptation posologique [31] :

- La méthode de **la règle de 3**, pour des profils cinétiques linéaires, permet de calculer la dose à administrer pour obtenir la concentration sérique visée. C'est une méthode facile à utiliser et qui ne nécessite qu'un dosage [31].
- Sur la base de la **physiopathologie**, des nomogrammes peuvent être construits : le nomogramme de Moellering, qui tient compte de la clairance de la vancomycine et de la créatinine, permet de déterminer (pour un adulte) la dose journalière à administrer pour atteindre une concentration moyenne à l'état d'équilibre de 15 mg/L [31].
- Pour effectuer une adaptation par **régression non-linéaire**, le dosage du taux résiduel et du taux au pic est nécessaire. A partir d'un graphique logarithmique représentant les taux en fonction du temps, on peut déterminer le temps de demi-vie d'élimination de la gentamicine par exemple. Le nouvel intervalle est déterminé graphiquement et la nouvelle dose par règle de 3. Cette méthode se base sur des calculs pharmacocinétiques [31].
- Enfin, une **approche bayésienne** peut aussi être envisagée pour adapter la posologie suite à un dosage. C'est une méthode qui se base sur les données de populations, et sur des calculs probabilistiques [31]. Avec cette méthode, l'adaptation se fonde non seulement sur la connaissance des caractéristiques du médicament dosé (absorption, distribution, liaison protéique, clairance hépatique, rénale, etc) mais également de leur variabilité et des facteurs qui les influencent, comme l'âge, les comorbidités, les polymorphismes génétiques, etc. Au final, cette approche permet une adaptation posologique pour amener les concentrations dans l'intervalle thérapeutique, avec un seul dosage, et les paramètres tel que le volume de distribution et la clairance peuvent être immédiatement déterminés [25].

Afin de rendre plus homogène les pratiques cliniques concernant l'utilisation des aminoglycosides et d'améliorer les TDM en milieu hospitalier, des supports d'aide à la décision ont parfois été implémentés dans les outils de prescription informatisée. L'étude ayant évalué l'impact d'une telle démarche au sein d'un hôpital aux Etats-Unis a conclu que l'introduction de ces supports informatiques permettait une nette amélioration des prescriptions d'aminoglycosides : les doses initiales prescrites ainsi que les intervalles de doses correspondaient mieux aux recommandations, diminuant ainsi de manière significative les concentrations sériques résiduelles hors de la marge thérapeutique [32].

Une étude semblable a été réalisée, également aux Etats-Unis, avec comme objectif d'évaluer l'impact de recommandations sur le TDM de la vancomycine implémentées dans le système de prescription informatisée. L'objectif d'une telle démarche était d'améliorer le TDM, qui se caractérisait entre autre par des échantillons prélevés avant l'état d'équilibre (suite à un ordre médical inexact ou à un prélèvement effectué plus tôt que prévu par le personnel infirmier), engendrant des interprétations erronées et des adaptations posologiques inadéquates. Un message d'alerte (*pop-up*) a donc été créé, contenant des recommandations au sujet du TDM et apparaissant lors d'une prescription de vancomycine. Suite à cette intervention, le TDM de la vancomycine a été significativement amélioré : les prélèvements de sang étaient mieux effectués et au moment approprié [33].

1.4 Etat des lieux du TDM aux HUG chez le nouveau-né et le prématuré

Une étude rétrospective réalisée en 2009 a permis une analyse détaillée de l'utilisation de la gentamicine et de la vancomycine pour traiter les nouveau-nés (prématurés et nés à terme) de moins de 31 jours, hospitalisés dans les unités de néonatalogie et des soins intensifs de pédiatrie des HUG [10].

La prescription des médicaments au sein des HUG est informatisée grâce à un logiciel de prescription informatisée nommé PresCo[®] (pour Prescription Connectée), utilisé dans tous les services à l'exception des unités de néonatalogie et des soins intensifs de pédiatrie, ainsi que du service des soins intensifs adultes, qui utilisent l'application Clinisoft[®]. L'avantage de Clinisoft[®] est d'avoir également à disposition le kardex sous forme informatisée, contenant les paramètres biologiques (en temps réel), les diagnostics, les soins, les traitements, etc.

L'analyse a nécessité une extraction de données informatiques de Clinisoft[®], ce qui a permis d'obtenir les données des patients et les ordres médicaux les concernant, sur une période de douze mois allant du 1^{er} avril 2008 au 31 mars 2009. L'extraction depuis Unilab[®], le système de gestion des laboratoires des HUG, a permis de connaître les dosages sanguins réalisés dans un contexte de TDM.

1.4.1 Gentamicine

A l'époque de l'étude, les recommandations internes des HUG concernant le TDM de la gentamicine, données par Clinisoft[®], PresCo[®] ou Unilab[®], pouvaient varier voire être contradictoires. De plus, ces recommandations n'étaient plus adaptées par rapport à la littérature récente sur le TDM des aminoglycosides. Lors de la prescription de gentamicine par Clinisoft[®], un protocole standard de posologie était proposé selon l'âge gestationnel du nouveau-né. Les recommandations préconisaient un schéma de type MDD. La posologie recommandée était dans tous les cas de **2.5 mg/kg/dose**. Cependant, selon l'âge gestationnel, l'intervalle de temps entre deux administrations variait. Les intervalles recommandés à l'époque de l'étude sont donnés dans le tableau 1.

Tableau 1 Schéma thérapeutique de la gentamicine anciennement proposé par Clinisoft[®]

Age gestationnel [semaines]	Intervalle [heures]
< 26	24
27-34	18
35-42	12

Concernant le TDM de la gentamicine, une seule information était donnée par Clinisoft[®] qui recommandait grâce à une fenêtre d'alerte lors de la prescription informatisée, de faire un dosage du taux résiduel et du taux au pic à la 3^{ème} dose de gentamicine. Clinisoft[®] ne donnait pas d'information concernant les valeurs de références des taux au pic et résiduel : les médecins utilisaient probablement le plus souvent les valeurs limites données par Unilab[®]. Le **taux au pic** de gentamicine devait être compris entre **5 et 10 mg/L** et le **taux résiduel** devait être **inférieur à 1.5 mg/L**. Cette dernière valeur ne correspond pas à la littérature, la limite étant généralement de 2 mg/L pour un traitement MDD et de 1 mg/L dans le cas d'un schéma EID.

Suite à l'analyse des données, une première constatation a pu être faite : plusieurs schémas d'administration étaient utilisés malgré les recommandations des HUG : le MDD dans 40.3% des traitements, le EID dans 56.3% et un schéma alternatif dans 3.4% des traitements. Ainsi, la plupart des prescriptions (au moins 61%) ne suivaient pas le schéma proposé par Clinisoft, pour tous les traitements EID notamment.

Dans les schémas EID, la dose initiale prescrite était en moyenne plus élevée que lors des administrations MDD. L'intervalle choisi correspondait en grande partie aux recommandations des HUG pour le schéma MDD. Dans les traitements EID, le choix de

l'intervalle entre les doses provenait des connaissances personnelles des médecins sur la littérature récente et a été considéré comme adéquat dans la plupart des prescriptions [10].

Un suivi TDM a été effectué dans 86.5% des traitements de gentamicine. De nombreux dosages ont donc été effectués, cependant plus de la moitié des traitements ont duré moins de trois jours, donc avec des dosages inutiles. Or, un nombre important de prélèvements sanguins peut engendrer une anémie chez les nouveau-nés et les prématurés et représente de plus des coûts évitables.

Le premier contrôle de la concentration sérique résiduelle a été effectué après la première dose dans 38.2% des traitements avec TDM : les valeurs des taux résiduels sont faussées dans ces cas, car l'état d'équilibre n'est pas atteint après une dose. Les recommandations des HUG à l'époque de l'étude proposaient un dosage résiduel avant la 3^{ème} dose [10].

Une analyse des valeurs du premier taux résiduel a montré une différence significative entre les schémas MDD et EID : la valeur moyenne était de 1.1 ± 0.7 mg/L pour le schéma EID et de 1.6 ± 0.7 mg/L pour le schéma MDD. De manière cohérente avec la littérature, l'étude a ainsi démontré la supériorité du schéma EID sur le schéma MDD : les nouveau-nés traités selon un schéma EID avaient un taux résiduel significativement plus bas que ceux traités avec un schéma MDD.

De plus avec un schéma EID, le nombre de dosages effectués était significativement plus bas que dans le cas d'un schéma MDD, ce qui représente un avantage en néonatalogie. La durée du traitement n'était par contre pas différente entre les deux schémas. Une différence a également été constatée pour les valeurs des taux résiduels : lors d'un traitement MDD, 21.3% des taux résiduels étaient supérieurs à 2 mg/L et seulement 11.3% dans le cas d'un traitement EID. En outre, toutes les concentrations au pic inférieures à 5 mg/L ont été observées au cours d'un traitement MDD, ce qui est également cohérent avec la littérature : les schémas MDD sont moins performants pour atteindre des taux au pic suffisants [10].

Malgré l'alerte de Clinisoft[®] qui recommandait la mesure des taux résiduels et des taux au pic lors d'une prescription de gentamicine, la plupart des prélèvements (82.8%) ont été effectués pour mesurer la concentration résiduelle et seulement 17.2% pour mesurer la concentration au pic. Aussi, un grand nombre de dosages représentaient des contrôles itératifs (20.5%) [10].

Le taux au pic a été mesuré dans la moitié des traitements MDD et dans 12% seulement des traitements EID. Le TDM de la gentamicine était donc insuffisant dans 50% des traitements MDD à cause de l'absence de dosage du taux au pic. Dans les traitements EID, le contrôle de la concentration au pic est parfois utile, dans des cas particuliers comme la présence d'un troisième secteur ou la non réponse au traitement.

La gentamicine a une efficacité dépendante de la concentration sérique maximale atteinte, ainsi un taux au pic trop bas peut induire un échec thérapeutique. Cependant, un dosage du taux au pic inférieur à 5 mg/L n'a été suivi d'une modification du traitement (soit une augmentation de la dose) que dans un tiers des cas [10].

Parmi les dosages de taux résiduels, 34.1% ont montré une concentration supérieure à 1.5 mg/L. Dans 75.6% des cas, la prochaine dose n'a pas été administrée et un ou plusieurs contrôles itératifs ont été effectués avant l'administration de la dose suivante ou l'arrêt du traitement. D'une manière globale, l'analyse a montré qu'en cas de taux résiduels supérieurs à 2 mg/L, l'action entreprise était un arrêt du traitement dans 44 % des cas, une prolongation de l'intervalle (c'est-à-dire une suspension du traitement pendant un certain temps, suivi d'une reprise sans modification) dans 26% des cas, un changement de l'intervalle dans 22% des cas et un changement de la dose dans 4% des cas. Pour une concentration résiduelle comprise entre 1.6 et 2 mg/L, un changement de l'intervalle a été entrepris dans 77% des cas [10].

En résumé, l'étude rétrospective a montré une grande variabilité des pratiques par rapport au type de schéma d'administration de la gentamicine (40.3% de MDD et 56.3% d'EID). Au sujet du TDM, l'hétérogénéité des pratiques concernait le moment du dosage du taux résiduel (38.2% après la première dose), le dosage du taux au pic (seulement 50% des traitements MDD), l'action entreprise suite à un taux au pic trop bas (adaptation insuffisante) et l'action entreprise suite à un taux résiduel hors de la marge thérapeutique, ce qui a engendré des contrôles itératifs augmentant ainsi le nombre de prélèvements sanguins chez les nouveau-nés.

1.4.2 Vancomycine

Lorsqu'une prescription de vancomycine était effectuée avec Clinisoft® celui-ci proposait une posologie en fonction de l'âge gestationnel du nouveau-né. La posologie recommandée était de **15 mg/kg/dose**, puis, selon l'âge gestationnel, des intervalles différents d'administration étaient proposés. Les intervalles recommandés à l'époque de l'étude sont indiqués dans le tableau 2. En fait, il s'agit des mêmes intervalles d'administration selon l'âge gestationnel que ceux recommandés pour la gentamicine. La dose est par contre différente. Le schéma posologique consistait à administrer la vancomycine par doses intermittentes.

Tableau 2 Schéma thérapeutique de la vancomycine anciennement proposé par Clinisoft®

Age gestationnel [semaines]	Intervalle [heures]
< 26	24
27-34	18
35-42	12

Le dosage du taux au pic n'était plus recommandé en routine. Celui du taux résiduel était cependant requis afin de s'assurer que la concentration sérique se trouve dans la marge thérapeutique. Toutefois, aucune information n'était disponible à partir de Clinisoft® concernant les instructions éventuelles du TDM et les valeurs limites des concentrations sériques. Les valeurs du taux résiduel recommandées par Unilab® étaient comprises entre **5 et 10 mg/L** jusqu'au début de l'année 2009. Les valeurs ont ensuite été augmentées pour l'adulte à **10-15 mg/L**. Les valeurs pour l'enfant n'ont pas été adaptées.

L'analyse des données a permis de démontrer que le schéma thérapeutique recommandé par les HUG était suivi dans la plupart des traitements : les guidelines étaient suivies dans 87.8% des cas pour la dose choisie par les médecins et dans 72.5% des cas pour les intervalles prescrits [10].

Un TDM a été réalisé dans 85.4% des traitements : la plupart des prélèvements (75%) ont été effectués pour doser la concentration résiduelle et 25% pour mesurer la concentration au pic. Les dosages étaient des contrôles itératifs dans 14.4% des cas. Un nombre important de prélèvements (25.8%) ont été réalisés avant d'avoir atteint l'état d'équilibre. Un contrôle de la concentration au pic a été réalisé dans 51.2% des traitements, malgré que ce dosage ne soit plus recommandé en routine. En somme, l'analyse a conclu que 55% des prélèvements ont été effectués inutilement pour des raisons diverses : dosage du taux au pic, contrôles itératifs, dosages avant d'atteindre le taux d'équilibre, analyse impossible pour cause de volume insuffisant [10].

Pendant la période de l'étude, la limite supérieure de la marge thérapeutique du taux résiduel était fixée à 10 mg/L : 85% de toutes les concentrations résiduelles étaient compris dans la marge thérapeutique. Ce résultat a pu cependant être biaisé par le grand nombre de dosages avant l'état d'équilibre. D'après la littérature, les recommandations tendent à favoriser des taux plus élevés, allant jusqu'à 15 mg/L. Les concentrations résiduelles étaient infrathérapeutiques (taux résiduel < 5 mg/L) dans 11.3 % des cas et légèrement suprathérapeutiques (taux résiduel > 10 mg/L, taux au pic > 30 mg/L) dans 30.6% des cas. Seuls 5% des taux résiduels mesurés étaient supérieurs à 15 mg/L [10].

La limite de 10 mg/L pour le taux résiduel a engendré de nombreuses modifications de posologie qui peuvent augmenter les risques d'erreurs et induire de nombreux prélèvements inutiles. Une modification des doses suite à un taux résiduel inférieur à 15 mg/L est discutable [10].

Les changements posologiques effectués à l'époque par les médecins en fonction des concentrations laissaient supposer une certaine confusion entre la gentamicine et la vancomycine. En effet, les taux résiduels infrathérapeutiques ont rarement motivé une augmentation de la dose ou une diminution de l'intervalle (14%) alors que l'efficacité du traitement n'est plus garantie si la concentration minimale bactéricide n'est pas atteinte dans le cas de la vancomycine. Les taux suprathérapeutiques ont par contre presque toujours été suivis d'une modification du traitement (89%) [10].

En résumé, l'étude rétrospective a montré que le schéma thérapeutique de la vancomycine était suivi dans la plupart des cas en ce qui concerne la dose et l'intervalle. La pratique du TDM n'était pas toujours adaptée, avec un contrôle du taux au pic dans le suivi de la moitié des traitements alors que celui-ci n'était plus recommandé. De plus, beaucoup de prélèvements ont été effectués avant l'état d'équilibre, ce qui engendre de nombreux prélèvements inutiles. Enfin, l'adaptation du traitement suite à un taux résiduel infrathérapeutique était insuffisante.

1.4.3 Recommandations établies

A la lumière des résultats de l'étude rétrospective, des recommandations internes sur la posologie et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine ont été élaborées par un groupe de travail composé de deux infectiologues pédiatres, d'un chef de clinique des USI et d'une pharmacienne. Les recommandations complètes sont reproduites à l'annexe 1 pour la gentamicine et à l'annexe 2 pour la vancomycine. Les informations ont été distribuées sous forme de cartes de poche dans les unités de soins et des colloques ont été organisés (à la fin de l'année 2009) auprès du personnel médico-soignant dans un contexte de formation continue. Les recommandations sont également disponibles dans le cahier de l'interne en pédiatrie, sur le site de la pharmacie des HUG ainsi que dans les bases de données des logiciels de prescription informatisée Clinisoft® et PresCo®. Enfin, les suggestions ont été implémentées dans Clinisoft® sous forme de prescriptions informatisées par défaut.

1.4.3.1 Gentamicine

Concernant la **prescription** de la gentamicine chez les **nouveau-nés et les prématurés**, les nouvelles informations distribuées aux médecins étaient les suivantes (annexe 1) :

- Passage d'une administration MDD à une administration **EID**
- Posologie :

Tableau 3 Posologie proposée par Clinisoft® suite aux recommandations

Age gestationnel [semaines]	Jours de vie	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
≤ 29	≤ 7	5	48
	8-28	4-5	36
	≥ 29	4-5	24
30-34	≤ 7	4-5	36
	≥ 8	4-5	24
≥ 35	Tous	4-5	24

Des informations sur le **TDM** et **l'adaptation du traitement** par rapport aux résultats des dosages des concentrations sériques ont également été fournies :

- TDM si le traitement est poursuivi pendant **> 48 heures**
- Mesurer le taux résiduel **avant la 3^{ème} dose** : **taux résiduel ciblé ≈ 1mg/L**
- **Suppression du dosage du taux au pic** en routine avec le schéma EID
- Protocole d'adaptation du traitement :

Tableau 4 Protocole d'adaptation du traitement proposé aux médecins suite aux recommandations

Taux résiduel [mg/L]	Intervalle actuel [heures]	Action proposée
> 3	(correctement choisi pour l'âge)	Ne pas donner la prochaine dose + dosage dans 24 h
> 2	24	Augmenter l'intervalle à 36 h + dosage avant la 3 ^{ème} dose
	36	Augmenter l'intervalle à 48 h + dosage avant la 3 ^{ème} dose
	48	Ne pas donner la prochaine dose + dosage dans 24 h
< 0.5	24	Si la dose est correcte, pas de changement
	36	Diminuer l'intervalle à 24 h + dosage avant la 3 ^{ème} dose
	48	Diminuer l'intervalle à 36 h + dosage avant la 3 ^{ème} dose

Suite aux recommandations, des modifications ont été faites dans le système de prescription informatisée pour la gentamicine. Un schéma thérapeutique en fonction de l'âge gestationnel a été implémenté : le médecin a donc à disposition un choix de prescription par défaut (figure 3). Une fois la prescription sélectionnée, une fenêtre d'alerte rappelle la nécessité de faire un TDM lors de traitement de plus de 48 heures. La note recommande également de se référer au cahier de l'interne pour l'adaptation des posologies suite aux dosages (figure 4).

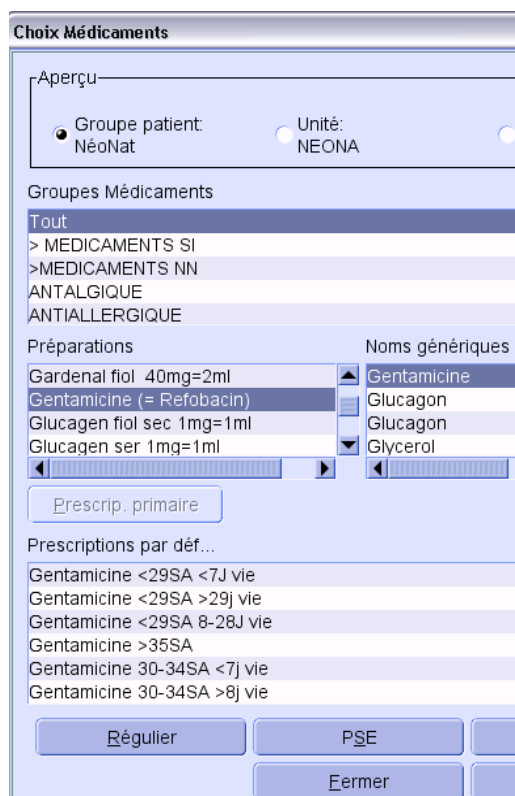


Figure 3 Prescriptions par défaut proposées par Clinisoft® suite aux recommandations

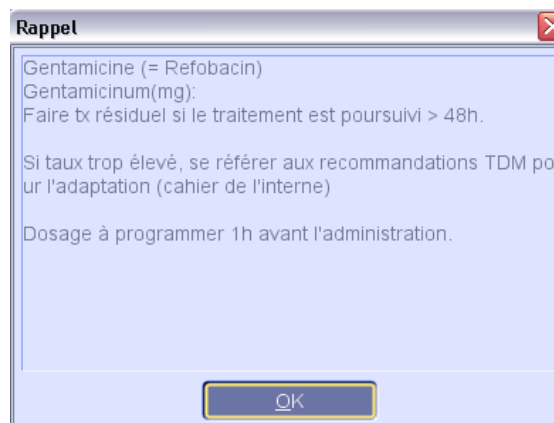


Figure 4 Fenêtre d'alerte lors de prescription de gentamicine

Enfin, une page rappelant le détail de la prescription par défaut s'ouvre : le médecin a alors la possibilité de modifier les données de doses et d'intervalles, si nécessaire (figure 5).

Figure 5 Exemple de protocole standard lors de prescription de gentamicine

1.4.3.2 Vancomycine

Les guidelines élaborées pour la prescription de la vancomycine n'ont pas apporté de changement concernant la posologie qui était adéquate. En revanche, des informations utiles concernant le TDM et les actions à entreprendre suite aux résultats des dosages ont été ajoutées. Les informations que contiennent les recommandations pour **les nouveau-nés et les prématurés** sont les suivantes (annexe 2) :

- L'administration en **dose intermittente de 15 mg/kg/dose** reste le premier choix (tableau 2)
- Le **TDM** est indiqué pour améliorer l'efficacité du traitement
- Mesurer le taux résiduel **avant la 4^{ème} dose : taux résiduel ciblé entre 5 et 10 mg/L**
- **Suppression du dosage du taux au pic**
- **Adaptation du traitement :**
 - Taux résiduel > 15 mg/L : augmenter l'intervalle en tranches de 6 heures et contrôler le taux après 3 doses
 - Taux résiduel < 5 mg/L avec un intervalle de 6 heures : augmenter la dose (selon l'équation décrite à l'annexe 2) et contrôler le taux après 3 doses
 - Taux résiduel < 5 mg/L avec un intervalle de 12 heures ou plus : raccourcir l'intervalle de 6 heures et contrôler le taux après 3 doses

La figure 6 illustre les prescriptions par défaut disponibles pour le médecin dans Clinisoft®. Il n'y a pas de fenêtre d'alerte lors de la prescription de Vancomycine®. Cependant, dans le détail de la prescription choisie (exemple à la figure 7), la note rappelle qu'un contrôle de la concentration résiduelle doit être fait avant la 4^{ème} dose. Cette information est également visible lors de la prescription de Vancomycine Sandoz®. De même manière que pour la gentamicine, le médecin peut modifier les valeurs des dosages et des intervalles.

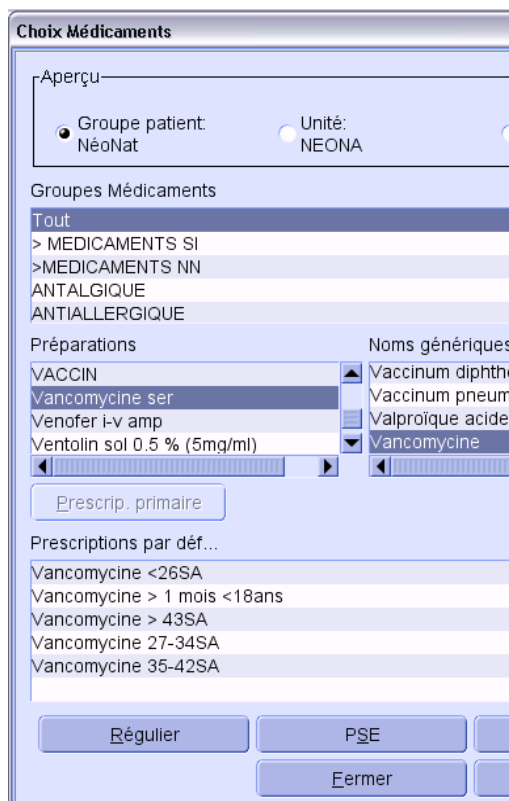


Figure 6 Prescriptions par défaut proposées par Clinisoft® suite aux recommandations

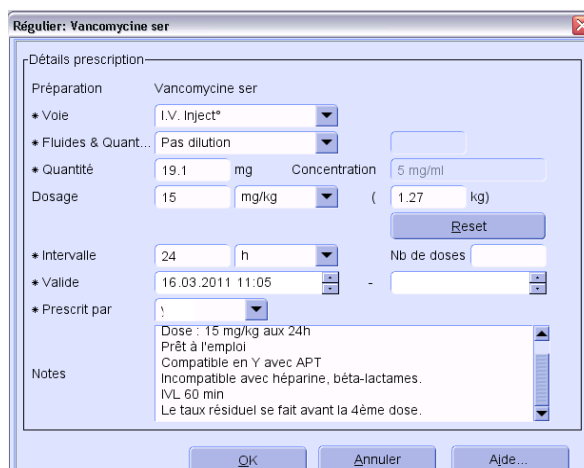


Figure 7 Exemple de protocole standard lors de prescription de vancomycine

1.4.4 Indicateurs proposés pour évaluer l'impact des recommandations

Au terme de l'étude réalisée en 2009, l'investigatrice avait souligné qu'une évaluation ultérieure était nécessaire afin d'estimer l'impact des recommandations sur la standardisation de la prescription et du TDM, concernant particulièrement le nombre de prélèvements effectués pour doser la gentamicine et la vancomycine. Trois indicateurs ont été proposés pour évaluer la diminution des prélèvements, et des objectifs ont été formulés :

1. Le nombre de nouveau-nés sans TDM par rapport à tous les nouveau-nés ayant reçu le médicament : cet indicateur évalue si les recommandations concernant l'indication au TDM (en cas de traitement de plus de 48 heures) et le moment du prélèvement (avant la 3^{ème} dose) sont suivies. Dans l'étude initiale, cet indicateur était de 12 % pour la gentamicine et l'objectif à atteindre serait d'environ 50%. Dans le cas de la vancomycine, la valeur est de 15%, mais ce pourcentage ne devrait pas être modifié (car la plupart des traitements durent plusieurs jours).
2. Le nombre de nouveau-nés ayant plus d'un prélèvement par rapport au total des enfants ayant reçu le médicament : cet indicateur permet d'évaluer l'importance des dosages supplémentaires, qui constituent essentiellement des contrôles itératifs. L'étude montrait une valeur de 64% pour la gentamicine. Une diminution d'environ 30% est attendue. Concernant la vancomycine, cet indicateur était de 70% ; la baisse espérée est d'environ 50%.
3. Le nombre de taux au pic par rapport à la totalité des prélèvements : cet indicateur était de 10% pour la gentamicine (pour les traitements selon un schéma EID). Etant donné que la mesure du taux au pic est réservée à des situations particulières comme la présence d'un œdème important ou la non-réponse au traitement, il devrait être rarement effectué, et l'indicateur devrait se rapprocher de 0%. Dans le cas de la vancomycine, l'indicateur était de 25%, mais il devrait être de 0%, suite aux recommandations

Une recherche examinant l'utilisation des protocoles par défaut par les médecins, a également été proposée par l'investigatrice, pour compléter l'évaluation de l'impact des recommandations implémentées.

2 Partie pratique : étude rétrospective post-implémentation

2.1 Introduction

L'état des lieux effectué aux HUG entre 2008 et 2009 a permis de mettre en évidence l'hétérogénéité des pratiques concernant le TDM de la gentamicine et de la vancomycine. Des divergences dans les schémas d'administration de la gentamicine ont également été observées. Les recommandations à disposition du personnel soignant étaient devenues incohérentes face aux données de la littérature et un manque d'information sur le TDM expliquait probablement l'hétérogénéité des méthodes et les nombreux prélèvements effectués inutilement. Suite à ces constatations, des recommandations écrites ont été élaborées et diffusées aux différents services et implémentées dans les logiciels de prescription à la fin 2009. Afin d'évaluer l'impact de ces recommandations sur les pratiques de prescription de la gentamicine et de la vancomycine dans les unités de NEONAT et des USI, une étude rétrospective identique à celle réalisée en 2008-2009 a été conduite. Les informations concernant l'utilisation des deux antibiotiques pendant l'année 2010 chez les prématurés et les nouveau-nés permettront d'évaluer si les recommandations ont induit un changement de pratiques des médecins si celui-ci perdure dans le temps.

2.2 Méthode

2.2.1 Récolte des données

L'étude rétrospective a porté sur la période allant du 01.01.2010 au 31.12.2010. Les données de tous les patients de moins de 31 jours hospitalisés dans le service de néonatalogie et des soins intensifs de pédiatrie des HUG ont été obtenues grâce à une extraction à partir de Clinisoft[®]. Les informations suivantes ont été extraites (de manière anonyme) selon le même algorithme que celui utilisé pour l'évaluation initiale:

- Données du patient : numéro EDS (épisode de soins), date de naissance, sexe, âge gestationnel, âge post-natal, heure d'admission, diagnostic
- Poids, taille : à la naissance et au cours de l'hospitalisation (date et heure à chaque mesure)
- Ordres médicaux : prescription de gentamicine et/ou vancomycine avec la dose, l'intervalle, le début et la fin du traitement
- Données d'administration : date et heure, dose administrée et voie d'administration
- Examens : valeur de créatinémie avec date et heure de la mesure, éventuellement dosage de gentamicine (les autres dosages ont été extraits d'Unilab[®]).

Les données des patients (numéro EDS, date de naissance, etc.) ont pu être extraites pour tous les patients sur un même fichier Excel. Par contre, concernant les autres données (« poids, taille », « ordres médicaux », « données d'administration », « examens »), un regroupement des patients sur un même fichier Excel a été impossible pour des raisons informatiques, ce qui signifie que pour chaque patient, 4 fichiers Excel différents ont été obtenus (un fichier pour chacune des informations). Les requêtes pour l'extraction des différentes données se trouvent à l'annexe 3. Les analyses des concentrations sanguines de la gentamicine et de la vancomycine de ces mêmes patients ont été obtenues à partir d'Unilab[®]. Les informations récoltées étaient la date et l'heure de prélèvement, le résultat du dosage, la date de validation et l'unité concernée (NEONAT ou USI). La requête de l'extraction se trouve à l'annexe 4. Le numéro EDS a permis de regrouper les différentes informations pour chaque patient.

2.2.2 Analyse des données

L'analyse des données a nécessité de définir certains paramètres. Cette étude ayant pour but de comparer les résultats de l'année 2010 avec ceux obtenus dans l'état des lieux réalisé en 2008-2009, les paramètres utilisés dans la présente étude ont été essentiellement les mêmes :

- Traitement : chez un même patient, deux traitements sont considérés comme étant distincts lorsqu'il y a eu au moins 3 jours entre la fin et le début de deux ordres médicaux consécutifs, ainsi qu'entre la dernière et la première administration s'y rapportant.
- Durée d'un traitement : temps entre la première et la dernière administration.
- Schéma posologique (gentamicine) :
 - MDD : dose prescrite entre **2 et 3 mg/kg**, intervalle ≤ 24 heures (24 heures si l'âge gestationnel est < 26 semaines)
 - EID : dose prescrite ≥ 4 mg/kg, intervalle ≥ 24 heures
 - Schéma alternatif : dose prescrite entre **3 et 4 mg/kg**, ou dose **entre 2 et 3 mg/kg** avec un intervalle ≥ 24 heures pour un enfant de > 26 semaines, ou dose ≥ 4 mg/kg avec un intervalle de < 24 heures, ou une prescription incomplète.
- Concentration thérapeutique :
 - Gentamicine : < 1.5 mg/L (taux résiduel), 5-10 mg/L (taux au pic)
 - Vancomycine : 5-10 mg/L (taux résiduel).
- Contrôle itératif : répétition du contrôle de la concentration résiduelle, sans qu'une autre administration n'ait été effectuée.
- Moment du dosage à l'état d'équilibre :
 - Gentamicine : avant la 3^{ème} dose (taux résiduel) ou après (taux au pic)
 - Vancomycine : l'étude antérieure a considéré qu'un dosage effectué avant la 3^{ème} dose (taux résiduel) était correct. Cependant les nouvelles recommandations implémentées préconisent de faire le dosage du taux résiduel avant la 4^{ème} dose après le début du traitement (ce qui sera considéré comme correct dans la présente étude).
- Adaptation du traitement : lorsqu'un changement de la dose ou de l'intervalle a été effectué dans les 24 heures suivant un résultat de dosage sanguin hors de la marge thérapeutique ou aux limites.
- Age post-natal : âge de l'enfant (en jours) au moment de la première dose d'antibiotiques.
- Poids post-natal : poids de l'enfant (en kg) au moment de la première dose d'antibiotiques.

Les résultats sont exprimés par la moyenne \pm déviation standard ou en % rapportés au nombre d'observations. L'analyse descriptive a été réalisée avec le logiciel MS Excel[®]. La comparaison des deux populations a été réalisée au moyen du logiciel STATA[®]11.0 (Stata Corp, College Station, Texas USA). Le test exact de Fisher (données qualitatives) et le test de Mann-Whitney pour données non paires (Wilcoxon ranksum test) (données continues) ont été utilisés pour l'analyse statistique. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

2.3 Résultats

L'extraction de données de Clinisoft® a recensé 143 patients de moins de 31 jours, admis en NEONAT et/ou aux USI entre le 01.01.2010 et le 31.12.2010, et ayant eu une ou plusieurs prescriptions de gentamicine et/ou vancomycine. Un patient a été exclu de l'étude car il avait plus de 31 jours lors de l'administration d'antibiotiques.

2.3.1 Gentamicine

2.3.1.1 Population

Un nombre plus important de patients a été inclus dans cette étude (étude « après ») par rapport à l'étude 2008-2009 (étude avant) : en effet, la gentamicine a été prescrite chez 141 nouveau-nés (56 filles et 85 garçons) vs 102 nouveau-nés (45 filles et 57 garçons) dans la phase initiale. Les deux populations sont comparables en termes de répartition des sexes, d'âge gestationnel, de poids à la naissance et de poids lors de la première dose administrée (tableau 5). En moyenne, l'âge gestationnel était de 34.6 ± 5.2 vs 33.8 ± 5.4 semaines. L'âge post-natal moyen lors du premier traitement de gentamicine était de 2.6 ± 4.4 jours (médiane 1 j.) vs 2.6 ± 4.1 jours (médiane 1.2 j.).

Tableau 5 Caractéristiques des nouveau-nés

	Avant	Après	
Patients	102	141	
Filles	45 (44.1%)	56 (39.7%)	p > 0.05
Garçons	57 (55.9%)	85 (60.3%)	
Age gestationnel [semaines]	34.6 ± 5.2	33.8 ± 5.4	p > 0.05
Age post-natal [jours]	2.6 ± 4.1	2.6 ± 4.4	p = 0.03
Poids à la naissance [kg]	2.3 ± 1.2	2.3 ± 1.1	p > 0.05
Poids post-natal [kg]	2.4 ± 1.2	2.4 ± 1.1	p > 0.05

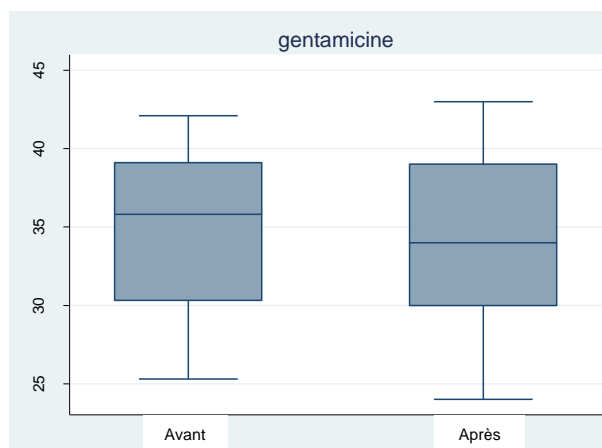


Figure 8 Age gestationnel des nouveau-nés

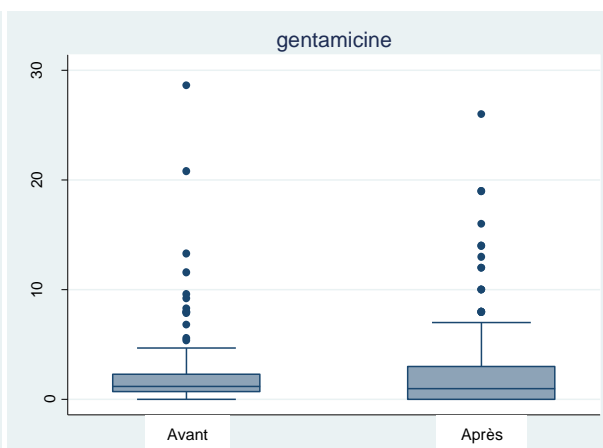


Figure 9 Age post-natal des nouveau-nés

2.3.1.2 Traitements

2.3.1.2.1 Prescriptions et doses administrées

D'après le tableau 6, 264 prescriptions ont été dénombrées : 52 n'ont pas été exécutées (absence de données d'administration) et 50 étaient des répétitions de l'ordre médical (OM) précédent. Au total, il y avait donc 162 prescriptions différentes.

Même si le nombre de patients inclus est plus élevé, le nombre d'ordres médicaux différents est similaire ainsi que le nombre de prescriptions non exécutées. La répétition d'ordres médicaux est par contre supérieure dans cette étude.

Neuf nouveau-nés ont été supprimés de l'étude car ils possédaient une seule prescription de gentamicine, mais qui n'avait pas été administrée (prescription non exécutée). Pour la suite de l'analyse, l'étude a donc porté sur les données de 132 patients.

Cent quarante-six traitements ont été mis en évidence. Parmi les 132 nouveau-nés, la grande majorité (120 patients) n'a reçu qu'un seul traitement, comme lors de la précédente étude.

Au total, 521 doses de gentamicine ont été administrées (2 doses ont été exclues de l'étude car la quantité avait été mise à zéro par le personnel soignant). En moyenne, 3.9 ± 3.2 doses ont été administrées par nouveau-né contre 4.6 ± 3.7 doses lors de l'étude précédente. La gentamicine a été fréquemment administrée de manière prophylactique : environ 60% des nouveau-nés (82 nouveau-nés) ont reçu ≤ 3 doses de gentamicine. Le nombre de doses administrées par traitement est de 3.6 ± 2.7 : 65% des traitements (95/146) ont concernés des administrations de ≤ 3 doses.

Tableau 6 Prescriptions, traitements et doses administrées de gentamicine

	Avant	Après
Ordres médicaux	240	264
• Non exécutés	54 (21.3%)	52 (19.7%)
• Répétition	23 (9.6%)	50 (18.9%)
• Totalité des OM différents	163	162
Patients	102	132
Nombre de traitements	120	146
Nouveau-nés ayant reçu :		
• 1 traitement	89 (86.4%)	120 (90.9%)
• 2 traitements	11 (10.7%)	10 (7.6%)
• 3 traitements	3 (2.9%)	2 (1.5%)
Nombre de doses administrées	475	521
• par nouveau-né	4.6 ± 3.7	3.9 ± 3.2
• par traitement	4.0 ± 3.0^3	3.6 ± 2.7

2.3.1.2.2 Schéma posologique

Parmi les 146 traitements, 142 étaient de type EID, 2 suivaient un schéma MDD et 1 traitement était un schéma alternatif « sous-dosé » avec une dose initiale de 1.26 mg/kg toutes les 12 heures. Pour un traitement, le mode d'administration n'a pas pu être déterminé par manque d'informations au sujet de l'âge gestationnel et du poids du nouveau-né.

Concernant le schéma EID, seules 136 valeurs de dose initiale ont pu être déterminées car pour 6 patients, le poids n'était pas indiqué. En moyenne, la dose initiale prescrite suivait les recommandations et était de 4.6 ± 0.6 mg/kg/dose. Pour les deux traitements MDD, les valeurs de doses initiales prescrites étaient de 2.5 et 2.42 mg/kg/dose.

³ Valeur calculée sans tenir compte un patient et d'un traitement pour cause de données lacunaires

Dans 92.5% des cas, l'intervalle choisi lors des traitements EID était correct. Pour les deux traitements MDD, un seul intervalle a été considéré comme étant juste.

La date de fin de traitement n'était pas indiquée pour 26 traitements sur les 146. Pour ces traitements, la date de la dernière administration a été prise en compte pour le calcul de la durée moyenne du traitement qui était de 3.8 ± 3.6 jours : 15.8% des traitements ont eu une durée de plus de 5 jours (tableau 7).

Tableau 7 Caractéristiques des traitements de gentamicine

	Avant	Après
Mode d'administration		
• EID	67/119 (56.3%)	142/146 (97.3%)
• MDD	48/119 (40.3%)	2/146 (1.4%)
• Schéma alternatif	4/119 (3.4%)	1/146 (0.7%)
Dose initiale prescrite [mg/kg/dose]		
• EID	5.1 ± 0.5 (3.9 à 6.7)	4.6 ± 0.6 (3.3 à 6.0)
• MDD	2.5 ± 0.1 (2.3 à 2.7)	2.5
Intervalle adéquat choisi		
• EID	53/67 (79.1%) selon littérature	124/134 (92.5%)
• MDD	40/48 (83.3%) selon HUG	1/2 (50%)
Durée moyenne du traitement [jours]		
• > 5	3.1 ± 3.1 (0 à 20.5)	3.8 ± 3.6 (0 à 20)
	16/119 (13.5 %)	23/146 (15.8%)

Un impact important des recommandations peut être observé sur le schéma posologique de la gentamicine. Le schéma EID est à présent utilisé dans plus de 97.3% des cas alors qu'il ne l'était que dans 56.3% des cas lors de la première étude. Le schéma MDD a été remplacé tel que recommandé dans les cartes de poche : seul deux patients ont encore reçu de la gentamicine en plusieurs doses par jour, et un seul patient a été traité selon un schéma alternatif. La dose initiale prescrite dans les cas de schéma EID est de 4 à 5 mg/kg/dose, ce qui correspond aux recommandations. La moyenne des doses initiales prescrites pour les schémas MDD est également correcte.

Concernant les intervalles initiaux choisis, 92.5% ont été considérés comme adaptés par rapport à 79.1% observés auparavant. Les recommandations ont permis d'améliorer l'adéquation de la prescription de gentamicine. La durée moyenne du traitement est similaire dans les deux phases de l'étude.

2.3.1.3 TDM

Seuls 60.6% des patients sous gentamicine ont bénéficié d'un TDM (tableau 8). Au total, 109 dosages ont été effectués dont 1 seul correspondait à un taux au pic, et 7 étaient des contrôles itératifs. Les traitements avec contrôle(s) des taux sériques représentaient 57.5% de tous les traitements de gentamicine. Le nombre moyen de dosages par traitement de manière globale est de 1.2 ± 0.8 .

Concernant les 142 traitements EID, 80 soit 56.3% ont été contrôlés par des dosages des concentrations sériques. 102 dosages de gentamicine dans des cas de schéma EID ont été effectués parmi les 109 au total, ce qui correspond en moyenne à 1.2 ± 0.8 dosages par traitement EID.

A propos des 2 traitements MDD, 4 dosages des taux résiduels et 1 taux au pic ont été effectués. Le nombre de dosages par traitement est de 2.5 en moyenne et les dosages correspondent à 4.6% de tous les dosages de gentamicine réalisés.

Un TDM a été effectué au cours du traitement avec le schéma alternatif : un dosage du taux résiduel a été réalisé en début de traitement. A propos du traitement pour lequel le mode d'administration n'a pas pu être déterminé (qui n'est pas indiqué dans le tableau 8), il a également été suivi par un TDM et un taux résiduel a été dosé.

Tableau 8 Caractéristiques des TDM de gentamicine

	Avant	Après
Patients avec TDM	90/102 (88.2%)	80/132 (60.6%)
Traitements avec TDM	104/119 (86.5%)	84/146 (57.5%)
Dosages	215	109
Dosages / traitement	4.0 ± 3.0	1.2 ± 0.8
• Dosages effectués		
○ Taux résiduel	178/215 (82.8%)	108/109 (99.1%)
○ Taux au pic	37/215 (17.2%)	1/109 (0.9%)
• Contrôles itératifs	46/215 (20.5%)	7/109 (6.4%)
• Non analysables	6/215 (2.8%)	0/109 (0%)
EID		
Traitements avec TDM	54/67 (80.6%)	80/142 (56.3%)
• Taux résiduel	77	102
• Taux au pic	9	0
Dosages / traitement	1.3 ± 1.1 (0 à 6)	1.2 ± 0.8 (0 à 6)
Dosages / nb dosage total	86/215 (40.0%)	102/109 (94.5%)
MDD		
Traitements avec TDM	47/48 (97.9%)	2/2 (100%)
• Taux résiduel	99	4
• Taux au pic	28	1
Dosages / traitement	2.7 ± 1.6 (0 à 8)	2.5
Dosages / nb dosage total	127/215 (59.1%)	5/109 (4.6%)
Schéma alternatif		
Traitements avec TDM	3/4 (75%)	1/1 (100%)

Une baisse conséquente du nombre de patients avec un TDM (60.6% contre 88.2%) et de dosages (109 contre 215) a été observée. Sur la base de ces résultats, on peut estimer une réduction d'environ 50% des prélèvements sanguins effectués chez les nouveau-nés et les prématurés. Le nombre moyen de dosages par traitement a aussi considérablement diminué passant de 4.0 ± 3.0 à 1.2 ± 0.8 .

Seul 1 dosage du taux au pic a été réalisé contre 37 auparavant. Une diminution des contrôles itératifs (6.4% contre 20.5%) a également été observée, ce qui montre une meilleure prise en charge du TDM lorsqu'il est envisagé.

Les 2 schémas MDD ont été suivis par TDM, mais concernant les schémas EID seuls 56.3% des traitements ont fait l'objet de mesure de taux plasmatique contre 80.6% lors de l'étude antérieure. Le nombre de dosages moyen par traitement EID est similaire entre les deux études. Toutefois, comme il n'y a pratiquement plus d'utilisation du schéma MDD, les dosages comptent pour 94.5% de tous les dosages, contrairement à 40% auparavant.

Parmi les 84 traitements avec TDM, le dosage a été effectué juste après la 1^{ère} dose dans 11 traitements (13.1%) (tableau 9). Sans tenir compte des 7 contrôles itératifs, 101 dosages de taux résiduels ont été réalisés. Dans 71.3% des cas, le prélèvement a été effectué après 2 doses (c'est-à-dire avant la 3^{ème} dose) de gentamicine. Par contre, le taux au pic a été effectué 2 heures après la 2^{ème} dose administrée, or il aurait du être réalisé après la 3^{ème} dose. On peut estimer que 82.4% des dosages ont été effectués à l'état d'équilibre.

Tableau 9 Moment des dosages lors de TDM de gentamicine

	Avant	Après
Dosages		
• Après la 1 ^{ère} dose	39/104 (38.2%)	11/84 (13.1%)
Dosages taux résiduel (EID et MDD, sans les contrôles itératifs)	132	101
• Après 1 dose	46/132 (34.9%)	17/101 (16.8%)
• Après 2 doses	68/132 (51.5%)	72/101 (71.3%)
• Après 3 doses ou plus	18/132 (13.6%)	12/101 (11.9%)
Dosages taux au pic	37	1
• Après 1 ou 2 doses	13/37 (35.1%)	1/1 (100%)
Dosages avant l'état d'équilibre (sans les contrôles itératifs)	59/169 (34.5%)	18/102 (17.6%)

Une nette diminution des dosages effectués juste après la 1^{ère} dose a été observée (13.1% contre 38.2%), ce qui correspond à autant de dosages inutiles évités. La grande majorité des dosages (71.3% vs 51.5%) sont désormais effectués après la 2^{ème} dose (avant la 3^{ème} dose), ce qui correspond aux recommandations. Les dosages après 3 doses sont peu nombreux mais corrects car la concentration sérique est à l'état d'équilibre. On observe une diminution du nombre de dosages effectués avant l'état d'équilibre et donc ininterprétables (17.6% vs 34.5%).

La majorité des taux résiduels était inférieurs à 1 mg/L (71.3%) et seuls 4% supérieurs à 2 mg/L. Le taux au pic était également dans la cible thérapeutique, la valeur était de 7.7 mg/L (tableau 10).

Tableau 10 Concentrations sériques mesurées lors de TDM de gentamicine

	Avant	Après
Dosages taux résiduel	132	101
• ≤ 1 mg/L (taux visé)	46/132 (34.9%)	72/101 (71.3%)
• 1.1 - 1.5 mg/L	36/132 (27.3%)	17/101 (16.8%)
• 1.6 - 1.9 mg/L	22/132 (16.7%)	8/101 (7.9%)
• 2 – 3 mg/L	16/132 (12.1%)	2/101 (2.0%)
• > 3 mg/L	7/132 (5.3%)	2/101 (2.0%)
• NA	5/132 (3.8%)	0/100 (0.0%)
Dosages taux au pic	37	1
• < 5 mg/L	9/37 (24.3%)	0/1 (0%)
• 5 – 12 mg/L	26/37 (70.3%)	1/1 (100%)
• > 12 mg/L	1/37 (2.7%)	0/1 (0%)
• NA	1/37 (2.7%)	0/1 (0%)

La figure 10 illustre les résultats des dosages de taux résiduels de gentamicine obtenus en 2010 :

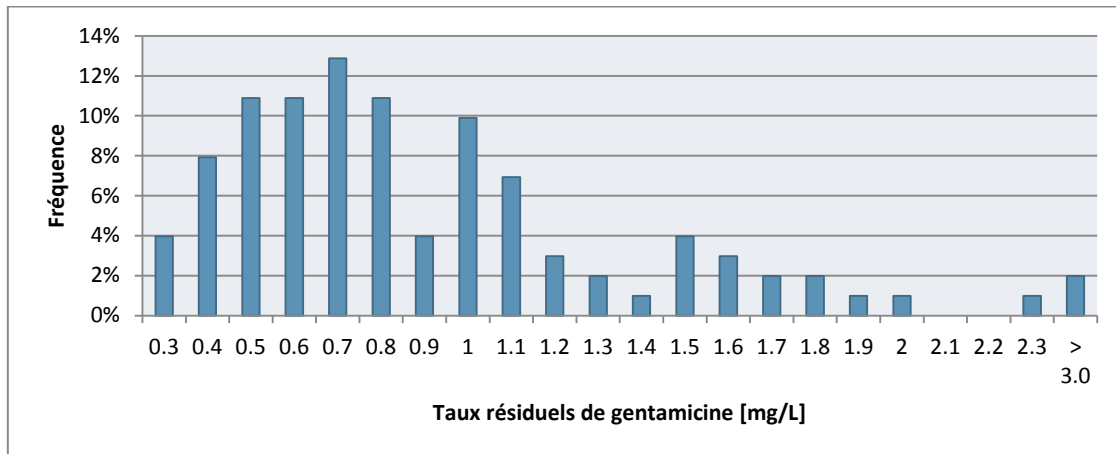


Figure 10 Résultats des taux résiduels de gentamicine par patient

Les nouvelles recommandations concernant le schéma posologique EID ont permis d'obtenir des taux résiduels inférieurs ou égaux à 1 mg/L dans 71.3% vs 34.9% des cas. Des taux supérieurs à 2 mg/L n'ont été mesurés que chez 4% des patients contre 17.4% dans l'étude antérieure.

Seuls 3 taux résiduels étaient supérieurs à 2 mg/L (tableau 11). Dans le premier cas, suite à une valeur de taux résiduel de 9.5 mg/L, le traitement a été arrêté. L'arrêt a pu être motivé par le résultat du dosage mais aussi par une hémoculture négative. Dans le deuxième cas, le dosage du taux résiduel était de 4.2 mg/L: l'intervalle a été prolongé d'environ 32 heures, c'est-à-dire que le traitement a été suspendu et la dose suivante n'a pas été administrée. Ensuite, le traitement a été poursuivi sans modifications (l'intervalle prescrit était de 24 heures): une dose a encore été administrée puis le traitement a été arrêté. Cette adaptation suite à un taux supérieur à 3 mg/L est conforme aux recommandations.

Dans le dernier cas, le taux était de 2.3 mg/L : l'intervalle a été augmenté à 36 heures au lieu de 24 heures, conformément aux recommandations.

Concernant les 9 dosages compris entre 1.6 et 2 mg/L, l'intervalle a été modifié dans 3 cas (2x augmenté, 1x diminué). Au lieu d'un intervalle de 48 heures, une nouvelle prescription a été faite pour un intervalle de 36 heures suite au résultat du dosage (1.7 mg/L), ce dernier ayant été effectué 24 heures après l'administration de gentamicine. Dans 4 cas, aucune modification de traitement n'a été effectuée suite aux résultats des dosages. Dans 1 cas, pour un taux résiduel de 1.6 mg/L, l'administration a encore été effectuée avec la même dose de gentamicine puis celle-ci a été diminuée mais l'intervalle est resté le même. Dans le dernier cas, le traitement a été arrêté après le résultat du dosage qui était de 1.9 mg/L.

Le taux au pic a été effectué 2 heures après l'administration de la 2^{ème} dose de gentamicine. Le résultat était de 7.7 mg/L ce qui est dans la cible thérapeutique. Cependant, en étudiant les informations de prescription et d'administration, cette valeur semble avoir été prise pour une valeur de taux résiduel. En effet, suite à ce résultat, 2 contrôles itératifs ont été effectués, puis l'intervalle a été augmenté.

Tableau 11 Adaptations des traitements lors de TDM de gentamicine

	Avant	Après
Taux résiduels > 2 mg/L		
• arrêt du traitement	10/23 (44%)	1/3 (33%)
• suspension temporaire du traitement	6/23 (26%)	1/3 (33%)
• changement de l'intervalle	5/23 (22%)	1/3 (33%)
• changement de la dose	1/23 (4%)	-
• switch du schéma	1/23 (4%)	-
Taux résiduels 1.6 – 2 mg/L		
• changement de l'intervalle	17/22 (77%)	3/9 (33%)
• pas d'action	2/22 (9%)	4/9 (44%)
• changement de la dose	1/22 (5%)	1/9 (11%)
• switch du schéma	1/22 (5%)	-
• suspension temporaire du traitement	1/22 (4%)	-
• arrêt du traitement	-	1/9 (11%)
Taux au pic < 5 mg/L		
• changement de la dose	3/9 (33%)	-
• arrêt du traitement	3/9 (33%)	-
• pas d'action	3/9 (33%)	-

Lors de l'étude antérieure, un manque de standardisation dans les adaptations de traitement suite au TDM avait été observé. Lors de taux supérieurs à 2 mg/L, le traitement pouvait être arrêté, suspendu temporairement, une modification de l'intervalle ou de la dose pouvait être envisagée, ou même un changement du schéma d'administration. Dans la seconde phase d'étude, le comportement des médecins face à des taux élevés semble plus adapté. Dans un cas, le traitement a été arrêté : le nouveau-né avait reçu trois doses avant le dosage et le plus probable est que l'hémoculture ait été négative et le traitement n'était donc plus utile. Dans les deux autres cas, l'attitude des médecins correspond aux recommandations en vigueur.

Les recommandations ne proposent pas d'action en présence de taux résiduels compris entre 0.5 et 2 mg/L, ainsi il ne devrait pas y avoir de modification de traitement lors de dosages compris entre 1.6 et 2 mg/L (tableau 11). Dans la première phase de l'étude, la majorité des médecins modifiait l'intervalle entre les doses mais d'autres adaptations étaient aussi réalisées et les méthodes n'étaient pas standardisées. A présent, dans 44% des cas, aucune action n'est entreprise conformément aux recommandations. Dans un cas seulement, l'adaptation du traitement est critiquable : la dose a été diminuée suite à un taux résiduel de 1.6 mg/L. Sachant que l'effet antibactérien de la gentamicine dépend de la concentration maximale atteinte, l'adaptation la plus adéquate aurait été d'augmenter l'intervalle entre les doses.

2.3.1.4 Suivi des trois indicateurs

Le tableau 12 présente les résultats des indicateurs et rappelle les valeurs ciblées :

Tableau 12 Evaluation des indicateurs et valeurs ciblées

	Valeurs ciblées	Avant	Après
1 ^{er} indicateur	50%	12%	39%
2 ^{ème} indicateur	↓ environ 30%	54%	13%
3 ^{ème} indicateur	environ 0%	10%	0%

Le premier indicateur proposé était le nombre d'enfants sans TDM par rapport à tous les enfants ayant reçu le médicament. En ce qui concerne la gentamicine, le pourcentage était de 12% contre 39% après l'introduction des recommandations.

Le deuxième indicateur était le nombre d'enfants ayant plus d'un prélèvement par rapport au total des enfants ayant reçu l'antibiotique. Cet indicateur permet d'évaluer la fréquence des

dosages supplémentaires, essentiellement des contrôles itératifs. L'étude antérieure montrait un pourcentage élevé de 54% contre 13% après l'introduction des recommandations.

La figure 11 compare le nombre de prélèvements effectués avant et après l'implémentation des recommandations :

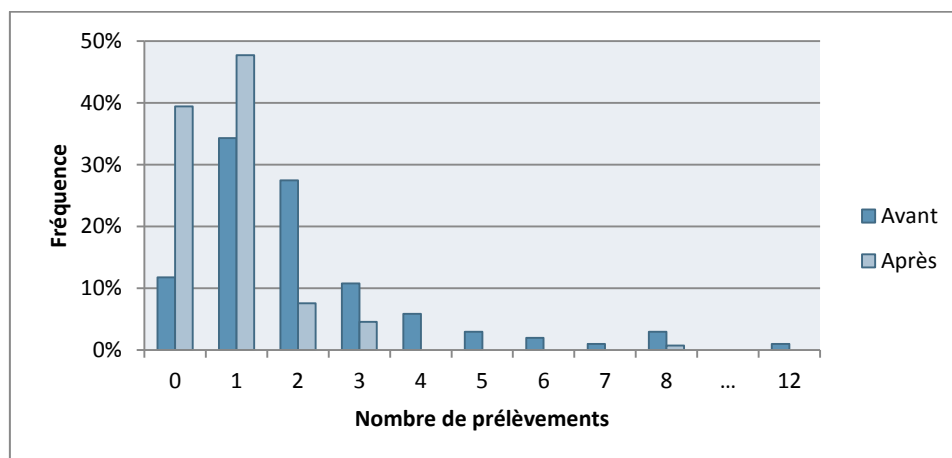


Figure 11 Nombre de prélèvements par patient sous gentamicine avant (n=102) et après (n=132) l'implémentation des recommandations

Le troisième indicateur était le nombre de taux au pic par rapport à la totalité des prélèvements. Dans les schémas EID, 9 dosages ont été effectués pour le taux au pic (10%) dans l'étude antérieure, alors qu'aucun dosage du taux au pic n'a été effectué après l'introduction des recommandations.

2.3.2 Vancomycine

2.3.2.1 Population

Un nombre similaire de patients a été inclus dans cette étude (étude « après » par rapport à l'étude 2008-2009 (étude « avant ») : la vancomycine a été prescrite chez 38 nouveau-nés (11 filles et 27 garçons) vs 37 nouveau-nés (18 filles et 19 garçons). Les deux populations sont comparables en termes de répartition des sexes, de poids à la naissance, et de poids au moment de la première dose administrée (poids post-natal) (tableau 13).

L'âge gestationnel n'était pas connu pour un patient : en moyenne, il était de 29.1 ± 3.8 semaines (médiane 29 sem.) vs 30.8 ± 4.1 semaines (médiane 28.9 sem.), une différence à la limite d'être statistiquement significative.

L'âge post-natal moyen, équivalent à 6.2 ± 4.9 jours, est significativement plus petit comparé à la première étude (9.7 ± 5.8 jours), ce qui indique que le traitement de vancomycine est instauré plus rapidement après la naissance.

Tableau 13 Caractéristiques des nouveau-nés

	Avant	Après	
Patients	37	38	
Filles	18 (48.6%)	11 (28.9%)	p > 0.05
Garçons	19 (51.4%)	27 (71.1%)	
Age gestationnel [semaines]	30.8 ± 4.1	29.1 ± 3.8	p = 0.073
Age post-natal [jours]	9.7 ± 5.8	6.2 ± 4.9	p = 0.003
Poids à la naissance [kg]	1.7 ± 1.2	1.3 ± 0.7	p > 0.05
Poids post-natal [kg]	1.4 ± 0.9	1.3 ± 0.8	p > 0.05

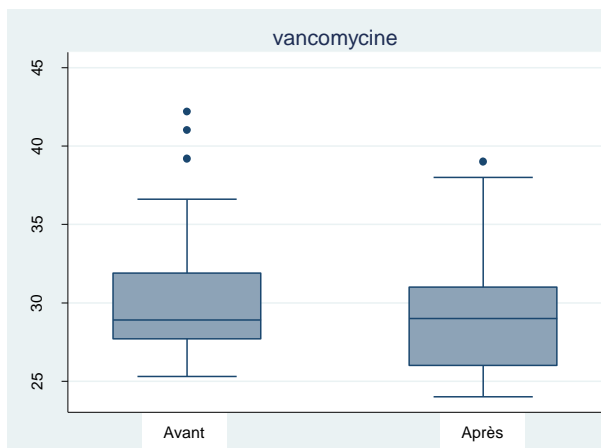


Figure 12 Age gestationnel des nouveau-nés

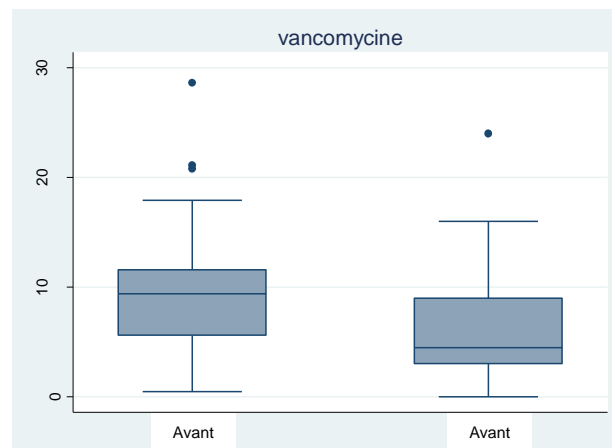


Figure 13 Age post-natal des nouveau-nés

2.3.2.2 Traitements

145 prescriptions de vancomycine ont été dénombrées dont 18 n'ont pas été exécutées (absence de données d'administration). Elles ont été supprimées de l'étude qui a donc porté sur 38 patients et 127 ordres médicaux. 39 prescriptions étaient des répétitions de l'ordre médical précédent.

Au total, 50 traitements ont été instaurés : 73.7% des nouveau-nés ont suivi un seul traitement, 21.1% ont reçu 2 traitements et 5.3% trois traitements. La gentamicine a été co-administrée dans 46 traitements ; dans la plupart des cas (66%) pendant tout le traitement de vancomycine (tableau 14).

Tableau 14 Traitements de vancomycine et co-administration de gentamicine

	Avant	Après
Nombre de patients	37	38
Nombre de traitements	41	50
Nouveau-nés ayant reçu :		
• 1 traitement	33/37 (89.2%)	28/38 (73.7%)
• 2 traitements	4/37 (10.8%)	8/38 (21.1%)
• 3 traitements	0/37 (0.0%)	2/38 (5.3%)
Co-administration de gentamicine	36/41 (87.8%)	46/50 (92.0%)
○ En début de traitement seulement	14/41 (34.1%)	13/50 (26.0%)
○ Pendant tout le traitement	22/41 (53.7%)	33/50 (66.0%)

Bien que le nombre de patients soit similaire, le nombre de traitement est plus élevé dans cette étude. Lors de l'étude antérieure, 89.2% des nouveau-nés recevaient un seul traitement contre 73.7% à présent et le pourcentage de nouveau-nés recevant 2 traitements a doublé. En 2010, il y a une fréquence légèrement supérieure (66.0% contre 53.7%) de co-administration de gentamicine pendant tout le traitement de vancomycine.

Sans tenir compte de 2 doses mises à zéro par le personnel soignant, 423 doses de vancomycine ont été administrées. Le nombre de doses par traitement était de 8.5 ± 6.1 (tableau 15). La dose initiale prescrite a été obtenue pour 47 traitements. Dans 3 cas, le poids du nouveau-né n'était pas connu. En moyenne, une posologie de 14.8 ± 2.0 mg/kg/dose de vancomycine a été administrée.

Afin de déterminer si l'intervalle choisi était adéquat ou non selon les recommandations, l'âge gestationnel du nouveau-né était nécessaire. Pour un patient, l'âge gestationnel n'était pas connu et dans 3 cas l'intervalle prescrit initialement n'était pas indiqué. Au total, l'intervalle a été correctement prescrit dans 67.4% des cas. La durée moyenne du traitement était de 7.1 ± 6.6 jours. Pour 3 traitements, la date de fin de traitement n'était pas indiquée, c'est donc la date de la dernière administration qui a été considérée.

Tableau 15 Caractéristiques des traitements de vancomycine

	Avant	Après
Nombre de traitements	40 ⁴	50
Nombre de doses administrées par traitement	9.2 ± 7.7 (1 à 41)	8.5 ± 6.1 (1 à 23)
Dose initiale prescrite [mg/kg/dose]	14.5 ± 1.3 (9.9 à 15.7)	14.8 ± 2.0 (4.9 à 17.3)
Intervalle adéquat choisi	29/40 (72.5%) selon HUG	31/46 (67.4%)
Durée moyenne du traitement [jours]	6.5 ± 5.2 (0 à 20.5)	7.1 ± 6.6 (0 à 27)

Le nombre de doses administrées par traitement de vancomycine est comparable. La dose moyenne initiale prescrite est de 15 mg/kg/dose comme recommandé.

Le pourcentage d'intervalles adéquats choisis est légèrement plus faible que lors de l'étude antérieure (67.4% contre 72.5%), malgré les recommandations. Il faut préciser que tous les intervalles considérés comme non adéquats étaient plus courts que recommandés. Dans 12 cas sur 15, l'intervalle prescrit était de 18 heures au lieu de 24 heures et parmi ces 12 cas, 8 concernaient un nouveau-né avec un âge gestationnel de 26 semaines. Dans cette étude, l'intervalle considéré comme adéquat pour un patient avec un âge gestationnel plus petit ou égal à 26 semaines est de 24 heures.

La durée des traitements de vancomycine semble légèrement plus longue que lors de la première étude.

2.3.2.3 TDM

Parmi les 38 nouveau-nés, 31 (81.6%) ont subi un ou plusieurs prélèvements sanguins afin d'effectuer un dosage de la vancomycine (tableau 16). Parmi les 7 patients qui n'ont pas eu de TDM, un seul a reçu plus de 3 doses de vancomycine.

Un TDM a été effectué au cours de 38 traitements sur 50 (76%). Concernant un patient, 5 dosages ont été réalisés mais aucune notion d'administration antérieure de vancomycine n'a été trouvée dans les données disponibles du patient. Sans tenir compte de ces dosages pour lesquelles il était impossible d'attribuer un traitement, le nombre de dosage moyen par traitement était de 2.0 ± 2.9. Parmi les 38 traitements avec TDM, 31 ont généré entre 1 et 3 dosages.

Au total, 103 dosages de vancomycine ont été effectués chez les 38 patients qui avaient reçu un traitement. Un dosage était, d'après les informations récoltées, qualifié de taux au pic, mais suite à l'analyse approfondie des données de prescriptions, d'administrations et de prélèvements sanguins, ce « taux au pic » d'une valeur de 10.5 mg/L était en fait un taux résiduel. Ainsi, le taux résiduel a été effectué dans 100% des cas : 21.4% des dosages étaient des contrôles itératifs.

Tableau 16 Caractéristiques des TDM de vancomycine

	Avant	Après
Patients avec TDM	31/37 (83.7%)	31/38 (81.6%)
Traitements avec TDM	35/41 (85.4%)	38/50 (76.0%)
• Dosages par traitement	2.5 ± 2.1 (0 à 11)	2.0 ± 2.9 (0 à 17)
Nombre de dosages	104	103
• Dosages effectués		
○ Taux résiduel	78/104 (75.0%)	103/103 (100%)
○ Taux au pic	26/104 (25.0%)	0/103 (0%)
• Contrôles itératifs	15/104 (14.4%)	22/103 (21.4%)

Le nombre de patients avec un TDM de la vancomycine est similaire à la première étude mais le nombre de traitements avec TDM est légèrement plus faible (76.0% contre 85.4%). Parmi les dosages effectués, 100% ont été destinés à évaluer le taux résiduel contre 75% auparavant. Aucun dosage du taux au pic n'a été réalisé alors qu'il avait été mesuré dans 26

⁴ Un traitement a été exclu de l'étude pour cause de données lacunaires

cas lors de la première étude. On observe par contre une augmentation du nombre de contrôles itératifs après les recommandations.

Parmi les 103 dosages effectués, 6 n'avaient pas de notions d'administration de vancomycine antérieure, et 22 étaient des contrôles itératifs. L'analyse des taux résiduels a donc porté sur 75 dosages (tableau 17).

Lors de la première étude, les prélèvements étaient effectués dans 52.4% des cas après 2 doses. A présent, ils sont réalisés dans 70.7% des cas après 3 doses, conformément aux recommandations.

Tableau 17 Moment des dosages lors de TDM de vancomycine

	Avant	Après
Dosages taux résiduel (sans les contrôles itératifs)	63	75
• Après 1 dose	12/63 (19.0%)	10/75 (13.3%)
• Après 2 doses	33/63 (52.4%)	12/75 (16.0%)
• Après 3 doses ou plus	n. dl. (env.10%)	53/75 (70.7%)
Dosages taux au pic	26	0

Dans 48% des dosages, le taux résiduel ciblé a été atteint et seuls 5.3% correspondaient à des taux infrathérapeutiques (< 5 mg/L) (tableau 18). Le pourcentage de taux suprathérapeutiques (> 15 mg/L) était de 18.7%. Par rapport à la première étude, on observe une réduction de moitié du pourcentage de dosages infrathérapeutiques mais aussi une augmentation conséquente du pourcentage de dosages suprathérapeutiques (18.7% vs 4.8%).

Tableau 18 Concentrations sériques mesurées lors de TDM de vancomycine

	Avant	Après
Dosages taux résiduel	62 ⁵	75
• < 5 mg/L	7/62 (11.3%)	4/75 (5.3%)
• 5 – 10 mg/L (taux visé)	36/62 (58.1%)	36/75 (48.0%)
• 10 - 15 mg/L	16/62 (25.8%)	21/75 (28.0%)
• > 15 mg/L	3/62 (4.8%)	14/75 (18.7%)
Dosages taux au pic	26	0
• 30 - 40 mg/L	9/26 (34.6%)	-
• 20 - 30 mg/L	15/26 (57.7%)	-
• < 20 mg/L	2/26 (7.7%)	-

La figure 14 illustre les résultats des dosages de taux résiduels de vancomycine obtenus en 2010 :

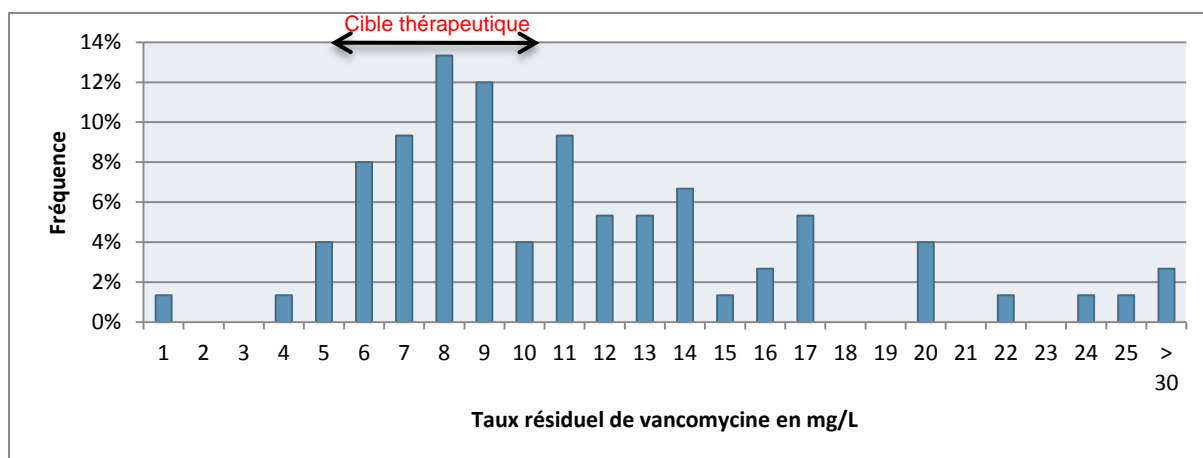


Figure 14 Résultats des taux résiduels de vancomycine par patient

⁵ Un échantillon n'était pas analysable

Quatre résultats de dosages de taux résiduels étaient inférieurs à 5 mg/L. Dans 2 cas, aucune action n'a été entreprise, le traitement a été poursuivi sans modifications : deux administrations ont encore été effectuées puis le traitement a été arrêté. Dans 1 cas, l'intervalle a été raccourci de 6 heures (passage d'une administration à intervalles de 24h à 18h). Dans le dernier cas, le taux était de 0.8 mg/L, la dose a alors été augmentée (l'intervalle n'a pas été modifié et était de 8 heures).

Concernant les 21 dosages compris entre 10 et 15 mg/L, dans 19% des cas (4/21), l'intervalle a été prolongé : le traitement a donc été modifié suite au résultat du dosage. La valeur moyenne de ces dosages était de 13.5 mg/L. Dans 52.4% des cas (11/21), le traitement a été suspendu, ce qui signifie que la dose suivant le dosage a été retardée de quelques heures, soit à cause de l'attente du résultat du dosage, soit de manière volontaire. Le traitement n'était cependant pas modifié (ni la dose, ni l'intervalle). En moyenne, la suspension temporaire du traitement était de $2h38 \pm 0.56$ (intervalle entre 1h et 4h30). Ces petits délais suggèrent que la suspension temporaire du traitement était plutôt due à l'attente du résultat du dosage. Ainsi, sans tenir compte de ces prolongations d'intervalle ponctuel, il est possible de dire que dans 81% des cas, il n'y a pas eu d'adaptation du traitement.

Parmi les 14 dosages supérieurs à 15 mg/L, 6 (42.9%) ont été suivis par un/des contrôle(s) itératif(s), avant qu'une adaptation du traitement ne soit envisagée. Dans 4 cas, le traitement a été suspendu temporairement avant l'administration suivante, sans modification du traitement. La durée moyenne de suspension de traitement était de 22 heures. Il s'agit ainsi d'une prolongation motivée par un taux résiduel élevé. Mais après ce délai, le traitement a été poursuivi sans modification. Dans 1 cas (7.1%), le traitement a été arrêté suite au résultat (taux résiduel de 32 mg/L). Dans 1 cas également, un taux de 21.6 mg/L a engendré une diminution de la dose et une augmentation de l'intervalle. Dans 57.1% (8/14), un taux supérieur à 15 mg/L a motivé une augmentation de l'intervalle.

Le tableau 19 résume les adaptations effectuées suite aux résultats des dosages, avant et après l'implémentation des recommandations.

Tableau 19 Adaptations des traitements lors de TDM de vancomycine

	Avant	Après
Taux résiduel < 5 mg/L		
• Pas d'action	6/7 (86%)	2/4 (50%)
• Arrêt du traitement	1/7 (14%)	-
• Diminution de l'intervalle	-	1/4 (25%)
• Augmentation de la dose	-	1/4 (25%)
Taux résiduel 10 - 15 mg/L		
• prolongation de l'intervalle	8/16 (50%)	4/21 (19%)
• suspension temporaire du traitement	3/16 (19%)	11/21 (52%)
• pas d'action	2/16 (13%)	6/21 (29%)
• diminution de la dose	2/16 (13%)	-
• arrêt du traitement	1/16 (6%)	-
Taux résiduel > 15 mg/L		
• suspension temporaire du traitement	1/3 (33%)	4/14 (29%)
• arrêt du traitement	1/3 (33%)	1/14 (7%)
• prolongation de l'intervalle, diminution de la dose	1/3 (33%)	1/14 (7%)
• prolongation de l'intervalle	-	8/14 (57%)
Taux au pic > 30 mg/L		
• diminution de la dose	6/9 (67%)	-
• pas d'action	2/9 (22%)	-
• arrêt du traitement	1/9 (11%)	-

Dans la première étude, lors de taux résiduels inférieurs à 5 mg/L, la grande majorité des médecins n'entreprenaient aucune modification du traitement. A présent, une adaptation du traitement a été effectuée dans 2 cas sur 4, et les deux modifications sont conformes aux recommandations établies.

Lors de taux compris entre 10 et 15 mg/L, les recommandations ne préconisent aucune adaptation car les concentrations sériques se trouvent dans la marge thérapeutique. Les résultats montrent une nette amélioration ; les prolongations d'intervalle ne représentent plus que 19% des cas contre 50% dans l'étude antérieure, et dans 81% des cas aucune adaptation n'a été effectuée. En effet, dans 52% des cas, le traitement a été suspendu contre 19% seulement dans l'étude antérieure, mais comme il s'agit de petites attentes allant au maximum jusqu'à 4 heures, il est suggéré que le traitement n'a pas été modifié et qu'il n'y a pas eu d'action d'adaptation par les médecins (d'où les 81% de non-action et pas seulement 29%).

Une prolongation de l'intervalle est recommandée lorsque le taux résiduel est supérieur à 15 mg/L. A présent, dans 57.1% des cas, cette adaptation a été effectuée alors que cette modification de traitement n'était pas envisagée auparavant. Dans 29% des cas (vs 33%), le traitement a été suspendu de manière volontaire et a été continué sans adaptation, malgré un taux supratherapeutique.

2.3.2.4 Suivi des trois indicateurs

Le tableau 20 présente les résultats des indicateurs et rappelle les valeurs ciblées :

Tableau 20 Evaluation des indicateurs et valeurs ciblées

	Valeurs ciblées	Avant	Après
1 ^{er} indicateur	pas de changement	15%	18%
2 ^{ème} indicateur	↓ environ 50%	76%	47%
3 ^{ème} indicateur	0%	25%	0%

Le premier indicateur, qui est le nombre d'enfants sans TDM par rapport à tous les enfants sous vancomycine était de 15% lors de l'étude antérieure et de 18% à présent.

Le deuxième indicateur évaluant le nombre d'enfants ayant plus d'un prélèvement par rapport au total des enfants ayant reçu la vancomycine était de 76%. Les résultats montrent une baisse puisque le pourcentage est de 47%. La figure 15 compare le nombre de prélèvements effectués avant et après l'implémentation des recommandations :

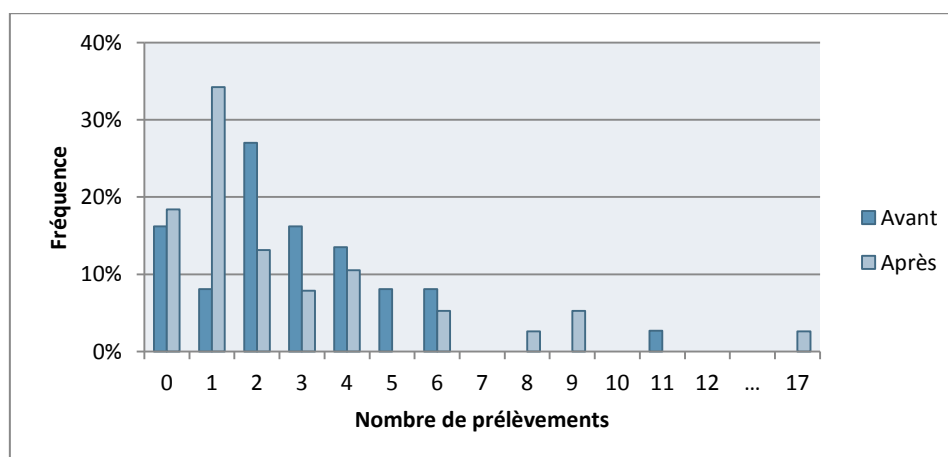


Figure 15 Nombre de prélèvements par patient sous vancomycine avant (n=37) et après (n=38) l'implémentation des recommandations

Le nombre de taux au pic par rapport à la totalité des prélèvements qui est le troisième indicateur était élevé lors de la première étude et représentait 25% des prélèvements. Aucun prélèvement pour doser le taux au pic n'a été réalisé en 2010.

2.3.3 Utilisation des prescriptions par défaut sur Clinisoft®

En se basant sur les données fournies concernant les ordres médicaux, 227 prescriptions sur les 264 correspondant à la gentamicine, ont été effectuées à l'aide de l'outil instauré dans Clinisoft®, ce qui correspond à une utilisation des prescriptions par défaut de l'ordre de 86.0%. Concernant la vancomycine, 93.8% des prescriptions, soit 136 prescriptions sur 145, ont été réalisées avec l'aide proposée par Clinisoft®.

3 Discussion

3.1 Gentamicine

Un nombre plus important de nouveau-nés ont reçu une prescription de gentamicine par rapport à l'étude réalisée en 2008-2009. Il est peu probable que ceci soit dû à un plus grand nombre d'enfants atteints de maladies infectieuses : en effet, cette étude a porté sur une période de 1 an également, ce qui exclut les effets de saison pour les maladies. Une raison possible est que suite aux recommandations et aux documents mis à disposition pour les médecins, ces derniers possédant une meilleure connaissance de l'antibiotique, soient plus à l'aise pour le prescrire par rapport à d'autres anti-infectieux.

Les deux populations étudiées étaient comparables sauf du point de vue de l'âge au moment de la première administration de gentamicine, qui est très légèrement plus élevé en 2010.

Concernant les prescriptions de gentamicine, même si le nombre de patients est plus élevé en 2010, le nombre d'ordres médicaux n'est pas beaucoup plus élevé : les prescriptions non exécutées sont restées constantes au contraire des répétitions de prescriptions, qui sont nettement supérieures. Ceci peut s'expliquer par une meilleure prise en charge du nouveau-né dès le début du traitement, qui se poursuit alors sans modifications.

Ces résultats montrent de manière secondaire que le schéma posologique d'administration recommandé (schéma EID) est efficace. Aussi, le nombre de doses administrées n'est que sensiblement supérieures en 2010 alors que l'étude porte sur 30 patients de plus : à présent les doses administrées de gentamicine par nouveau-nés sont moins nombreuses (3.9 ± 3.2 doses vs 4.6 ± 3.7 doses).

A propos du schéma posologique, l'impact des recommandations est remarquable : une augmentation de 41% du nombre de patients avec un schéma EID a été dénombré. A présent 97.3% des traitements sont de type EID vs 56.3% lors de l'étude précédente. Les recommandations ont également permis une amélioration du choix des intervalles posologiques : dans les schémas EID, 92.5% sont à présent considérés comme adéquats contre 79.1% auparavant.

Un impact positif des recommandations a également été constaté en ce qui concerne le suivi thérapeutique de la gentamicine. Tout d'abord, un nombre moins important de patients (60.6% vs 88.2%) ont été soumis à un TDM, ce qui a engendré moins de prélèvements sanguins chez les nouveau-nés et les prématurés. En effet, le nombre de dosages a pratiquement été divisé par deux (109 vs 215) et le nombre de dosages par traitement a considérablement baissé (1.2 ± 0.8 vs 4.0 ± 3.0) ainsi que le nombre de contrôles itératifs (6.4% vs 20.5%) : les dosages inutiles sont à présent limités. Les dosages des taux au pic représentent 0.9% des dosages effectués contre 17.2% lors de la première étude, ce qui montre un réel suivi des recommandations.

Une nette diminution des TDM lors des traitements est également visible (57.5% vs 86.5%) : sachant que 65% des traitements ont concernés des administrations de ≤ 3 doses de gentamicine (qui ne nécessitent donc pas de TDM), ces résultats montrent une meilleure utilisation du TDM et une standardisation améliorée des pratiques. D'ailleurs, les dosages effectués après la 2^{ème} dose (avant la 3^{ème} dose), réalisés dans 51.5% des cas lors de l'étude

précédente, ont augmentés à 71.3%, conformément aux recommandations. Tout ceci a permis de diminuer les prélèvements inutiles effectués avant l'état d'équilibre de 34.5% à 17.6%.

L'amélioration des ordres médicaux a permis d'obtenir des résultats de concentrations sériques plus souvent dans la cible thérapeutique. Le taux résiduel est à présent ≤ 1 mg/L dans 71.3% des cas, contre 34.9% auparavant. De plus, les taux supérieurs à 2 mg/L ne représentent plus que 4% des cas contre 17.4% auparavant.

L'adaptation du traitement de gentamicine suite aux résultats de dosage a également été modifiée de manière positive par les recommandations. Lors de taux supérieurs à 2 mg/L, les adaptations ont été considérées comme correctes dans 2 cas sur 3 et dans 1 cas, l'arrêt du traitement a pu être motivé par un facteur externe. Lors de la première étude en 2008-2009, l'attitude des médecins face à des taux compris entre 1.6 et 2 mg/L était dans la majorité des cas (77%) de changer l'intervalle entre les doses de gentamicine. Suite aux recommandations, il y a eu une modification de l'intervalle dans seulement 33% des cas. Dans 44% des cas, les médecins ont suivi les recommandations et n'ont effectué aucun changement dans le traitement (vs 9% avant).

3.2 Vancomycine

Les deux populations de patients ayant eu une prescription de vancomycine étaient comparables excepté en ce qui concerne l'âge gestationnel qui est sensiblement plus bas en 2010 (29.1 ± 3.8 vs 30.8 ± 4.1 en 2008-2009). L'âge au moment de la première administration de vancomycine est également plus bas (6.2 ± 4.9 jours vs 9.7 ± 5.8 jours) et ce de manière significative ($p = 0.003$). Ce résultat va à l'encontre des recommandations concernant l'usage de cet antibiotique, dans les cas d'infections nosocomiales (tardives). Cette différence d'âge post-natal est difficilement explicable.

Les traitements de vancomycine sont plus nombreux comparé à la première étude, malgré un même nombre de patients. Dans les deux études, la majorité des nouveau-nés recevaient un seul traitement lors de leur hospitalisation. En 2010 le nombre de nouveau-nés recevant 2 traitements a doublé (21.1% vs 10.8%). Lors de co-administration, il y a une plus grande tendance à présent (66.0% vs 53.7%) à administrer la gentamicine pendant toute la durée du traitement de vancomycine.

Le nombre de doses de vancomycine administrées par traitement est comparable lors des deux études (8.5 ± 6.1 vs 9.2 ± 7.7), ainsi que la dose initiale prescrite qui se trouve autour de 15 mg/kg/dose, comme recommandé. Les traitements de vancomycine durent à présent un peu plus longtemps que lors de la première étude (7.1 ± 6.6 jours vs 6.5 ± 5.2 jours).

Les recommandations semblent avoir eu un impact négatif concernant le choix de l'intervalle : alors que la première étude montrait un pourcentage d'intervalle adéquat choisi dans 72.5% des cas à présent il est adéquat dans 67.4% des cas. Parmi les 15 cas avec intervalle non adéquat, 12 avaient un intervalle prescrit de 18 heures au lieu de 24 heures et parmi ces 12 cas, 8 concernaient des nouveau-nés avec un âge gestationnel de 26 semaines. Dans cette étude, l'intervalle considéré comme adéquat pour un nouveau-né de 26 semaines de gestation ou moins, était de 24 heures. Cependant, les recommandations (ainsi que les prescriptions par défaut sur Clinisoft[®]) ne précisent pas quel intervalle prescrire lorsque le patient a exactement 26 semaines d'âge gestationnel, mais seulement lorsque l'âge est inférieur ou supérieur (cf. annexe 2). C'est probablement cet oubli qui a entraîné une hétérogénéité des pratiques chez les médecins, certains choisissant un intervalle de 18 heures et d'autres de 24 heures. Une modification des guidelines semblent judicieuse pour clarifier la prise en charge des prématurés de 26 semaines de gestation.

Concernant le TDM de la vancomycine, cette étude montre que le nombre de patients ayant bénéficié d'un suivi thérapeutique est comparable après l'introduction des recommandations. Le nombre de dosages de vancomycine est semblable également. Les traitements avec TDM sont par contre moins nombreux en proportion (76.0% vs 85.4%), ainsi que le nombre de dosages effectués par traitement (2.0 ± 2.9 vs 2.5 ± 2.1).

Les recommandations ont eu un impact important concernant les dosages effectués : lors de la première étude 25% des prélèvements étaient destinés à doser un taux au pic, alors qu'en 2010 il n'y en a eu aucun. Cependant, une hausse des contrôles itératifs est notable : ils représentaient 14.4% des dosages en 2008-2009 et représentent 21.4% à présent.

Avant la mise en place des recommandations, le prélèvement sanguin pour le dosage de vancomycine était effectué dans la majorité des cas après 2 doses c'est-à-dire avant la 3^{ème} dose (52%) et seulement environ 10% étaient effectués après la 3^{ème} dose administrée. Ni Clinisoft[®], ni les informations données par le laboratoire ne préconisaient de moment dans le traitement pour effectuer le TDM ; seul un document sur la méningite recommandait un prélèvement avant la 3^{ème} dose, comme d'autres sources externes (notamment les recommandations du CHUV) [10, 34]. Les nouvelles recommandations demandent d'effectuer le contrôle de la concentration résiduelle avant la 4^{ème} dose à cause de la longue demi-vie chez les nouveau-nés. Ces recommandations par rapport au moment du dosage sont également cohérentes avec celles de l'adulte aux HUG. Depuis la mise en place de ces recommandations, le pourcentage de prélèvements après 3 doses a augmenté à 71%.

Les recommandations ont également eu un impact positif sur les taux infrathérapeutiques, puisqu'à présent seuls 5.3% des dosages se situent en dessous de 5 mg/L, comparé aux 11.3% de la première étude. Cependant, deux impacts négatifs sur les taux sont observés :

- les taux se trouvant dans la cible thérapeutique (entre 5 et 10 mg/L) ont baissé, passant de 58.1 à 48.0% ;
- les taux suprathérapeutiques (> 15 mg/L) ont augmenté de manière conséquente, passant de 4.8% à 18.7%.

Ces résultats expliquent l'augmentation des dosages itératifs : les médecins confrontés à des taux élevés, font réévaluer le taux résiduel avant toute autre administration. L'augmentation des taux suprathérapeutiques peut être expliquée en partie par les intervalles plus courts prescrits lorsque les nouveau-nés avaient exactement 26 semaines d'âge gestationnel (18 heures au lieu de 24 heures).

L'adaptation du traitement face aux résultats de dosage a été améliorée grâce aux recommandations. Les taux résiduels infrathérapeutiques n'induisaient aucune modification de traitements par les médecins lors de la première étude. A présent les médecins adaptent le traitement dans 50% des cas, ayant conscience de l'inefficacité du traitement. Lorsque le taux résiduel se situe dans la marge thérapeutique (entre 10 et 15 mg/L), aucune adaptation de traitement n'est requise, ce qui est suivi dans 81% des cas, alors que les comportements des médecins face à cette situation étaient très hétérogènes lors de la première étude. Enfin, lors de taux suprathérapeutique, les recommandations ont été suivies puisque dans 57% des cas, l'intervalle a été prolongé, alors qu'avant, les médecins diminuaient en plus la dose ou arrêtaient le traitement. Toutefois, dans 29% des cas encore, les médecins suspendent le traitement puis le poursuivent sans faire d'adaptation.

3.3 Suivi des trois indicateurs

Les trois indicateurs proposés lors de l'étude 2008-2009, pour évaluer l'impact des recommandations sur la standardisation de la prescription et du TDM, notamment en ce qui concerne la diminution des prélèvements sanguins chez les nouveau-nés, montrent un impact positif en particulier pour la gentamicine et en partie pour la vancomycine.

Le nombre d'enfants sans TDM par rapport à tous les enfants ayant reçu le médicament a augmenté pour la gentamicine de 12% à 39% après l'introduction des recommandations.

C'est un pourcentage moins élevé que les 50% prédits par l'investigatrice de l'étude 2008-2009, mais cette augmentation prouve que les recommandations concernant l'indication du TDM (en cas de traitement de plus de 48 heures) et le moment du prélèvement (avant la 3^{ème} dose) sont suivies. Le pourcentage pour la vancomycine est resté relativement stable (18% vs 15% en 2008-2009). Compte tenu du fait que la majorité des traitements de vancomycine durent plusieurs jours, le pourcentage d'enfants sans TDM ne devait pas changer suite aux recommandations, ce qui est effectivement le cas.

Concernant le nombre d'enfants ayant plus d'un prélèvement par rapport au total des enfants ayant reçu le médicament, une diminution d'environ 30 % pour la gentamicine et de 50% pour la vancomycine était prévue, grâce aux recommandations. Cet indicateur était de 54% et est à présent de 13% pour la gentamicine ce qui correspond à une baisse plus importante que prévue (il s'agit d'une baisse absolue d'environ 40%). Cette baisse importante est probablement due au fait que les taux au pic ne sont pratiquement plus demandés. La baisse du nombre de prélèvements est favorable tant d'un point de vue économique que clinique, compte tenu du risque connu d'anémie néonatale en cas de prélèvements trop nombreux. Pour la vancomycine, cet indicateur est passé de 76% à 47% : il y a eu une baisse absolue d'environ 30% seulement. Ce résultat, plus modeste qu'espéré peut s'expliquer par le nombre élevé de contrôles itératifs effectués.

Le nombre de taux au pic par rapport à la totalité des prélèvements était de 10% auparavant, lors des traitements par gentamicine selon un schéma EID. A présent, aucun taux au pic n'a été dosé. Le même résultat s'applique à la vancomycine alors que l'étude antérieure montrait que 25% des prélèvements étaient effectués pour doser un taux au pic, ce qui montre un réel suivi des recommandations.

3.4 Utilisation des prescriptions par défaut sur Clinisoft[®]

Les résultats montrent que la grande majorité des médecins utilisent les prescriptions par défaut pour prescrire la gentamicine (86% des médecins) et la vancomycine (94% des médecins). Les améliorations en termes de prescriptions et de standardisation du TDM évaluées dans cette étude sont indéniablement dues à ce système d'aide informatisée, mais également aux recommandations écrites (cahier de l'interne et cartes de poches).

3.5 Limitations de l'étude

Cette étude de nature rétrospective repose sur une analyse des données informatiques extraites de Clinisoft[®]. Elle s'appuie sur l'exploitation des données enregistrées dont la fiabilité ne peut être garantie.

L'extraction des données a été effectuée par la même personne lors des deux études. Toutefois elles ont été analysées par deux personnes différentes et l'interprétation différente de certaines données ne peut être totalement exclue.

Concernant les données d'utilisation des prescriptions par défaut, aucune requête informatisée n'a pu être réalisée, ce qui signifie que les pourcentages exprimés sont possiblement plus élevés que ceux présentés dans ce travail. En effet, dans certains cas, les notes accompagnant les ordres médicaux étaient incomplètes ou absentes, et les prescriptions ont donc été considérées comme n'ayant pas été effectuées à l'aide de l'outil d'aide à la prescription. Une requête informatique spécifique aurait supprimé ce biais.

Pour des raisons de temps à disposition, il a été impossible d'effectuer une analyse statistique des résultats obtenus avant et après l'implémentation des recommandations (sauf pour comparer les populations de nouveau-nés). Les différences observées devraient être analysées de manière plus approfondies pour vérifier si elles sont significatives d'un point de vue statistique.

Enfin, l'impact sur l'état clinique des patients suite à l'implémentation des recommandations n'a pas pu être mesuré dans cette étude et n'est donc pas connu.

4 Conclusion

Cette étude a démontré qu'il était possible de modifier et de standardiser la prescription et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine à l'aide de recommandations écrites et intégrées dans un système de prescriptions informatisées, accompagnées d'une formation.

Suite à l'implémentation des recommandations, la prescription de gentamicine s'est considérablement améliorée : les schémas EID ont remplacé les schémas MDD et les intervalles adéquats prescrits ont nettement augmentés par rapport aux données observées lors de l'état des lieux aux HUG en 2008-2009. De plus, l'augmentation du nombre de répétitions de prescription montre une meilleure prise en charge des nouveau-nés dès le début du traitement, et secondairement, l'efficacité des posologies recommandées (schéma EID).

Concernant le TDM de la gentamicine, l'amélioration grâce aux recommandations se traduit par une diminution du nombre de nouveau-nés avec TDM, ainsi que des dosages effectués et des contrôles itératifs. Les taux au pic ont pratiquement été supprimés et les dosages sont dorénavant réalisés avant la 3^{ème} dose dans la plupart des cas. Tout ceci a permis une augmentation des taux résiduels dans la marge thérapeutique, et une diminution des taux supratherapeutiques. Le comportement des médecins face aux résultats des dosages a également été modifié par les recommandations : une amélioration des adaptations a pu être observée surtout concernant les taux entre 1.6 et 2 mg/L. Enfin, l'étude révèle une nette diminution des prélèvements sanguins effectués chez le nouveau-né pour doser la gentamicine.

L'impact des recommandations sur la prescription de la vancomycine n'est pas aussi marqué que pour la gentamicine : les prescriptions étaient déjà, lors de la première étude, considérées comme correctes dans la plupart des cas. Une diminution des traitements avec TDM a été mise en évidence ainsi qu'une diminution du nombre de dosages par traitement. Toutefois, un impact négatif a été observé lors de cette étude puisque le nombre d'intervalles adéquats choisis a diminué. Ce problème a été associé à un manque de précision dans les recommandations établies, concernant l'intervalle à prescrire aux prématurés d'âge gestationnel de 26 semaines exactement. Une modification des guidelines serait nécessaire afin de clarifier l'information.

Concernant le TDM, les recommandations ont permis de supprimer totalement les dosages de taux au pic et les prélèvements sont à présent effectués dans la majorité des cas avant la 4^{ème} dose. Toutefois, une augmentation des contrôles itératifs a été observée. De plus, une diminution des taux résiduels dans la marge thérapeutique (5 - 10 mg/L) ainsi qu'une augmentation des taux supratherapeutiques (> 15 mg/L) ont été observés. Ces résultats, ainsi que l'augmentation des contrôles itératifs, sont probablement en partie dus aux intervalles trop courts prescrits chez les nouveau-nés de 26 semaines.

Lors de taux entre 10 et 15 mg/L, une amélioration des adaptations a été observée car à présent, dans la majorité des cas, aucune modification de traitement n'est envisagée. Lors de taux supratherapeutique, un progrès dans l'adaptation du traitement a été réalisé, cependant un enseignement complémentaire serait nécessaire, car le pourcentage de prolongation d'intervalle n'est que de 57%. Enfin, les prélèvements sanguins destinés à doser la concentration sérique de vancomycine ont certes diminué, mais de manière moins importante que prévue, ceci à cause des nombreux contrôles itératifs réalisés en 2010.

Une amélioration indéniable des pratiques a été réalisée suite à la mise en place des recommandations. Cependant cet impact positif reste à être confirmé par une analyse statistique.

5 Références

1. Kucers A, Bennett NM, *The use of antibiotics: a comprehensive review with clinical emphasis*. 4 ed: H m books, 1987: London. p. 619;1045.
2. Avent M, Rogers B, Cheng A, Paterson D, *Current use of aminoglycosides; indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity*. Intern Med J, 2011.
3. Remington J, Gennaro A, *Remington : the science and practice of pharmacy*. 20 ed: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: Etats-Unis. p. 1532-34; 1542.
4. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA, *Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update*. Eur J Hosp Sci, 2007. **13**(4): p. 83-91.
5. de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN, *Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates*. Clin Pharmacokinet, 2004. **43**(7): p. 417-40.
6. De Giorgi I, *Sécurité d'administration et de préparation des médicaments en pédiatrie, Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière*. 2003, Université de Genève; Available from: http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/mas/diplome_idg.pdf.
7. Anderson BJ, Allegaert K, van den Anker JN, et al., *Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance*. Br J Clin Pharmacol, 2007. **63**(1): p. 75-84.
8. Lo YL, van Hasselt JG, Heng SC, et al., *Population pharmacokinetics of vancomycin in premature Malaysian neonates: identification of predictors for dosing determination*. Antimicrob Agents Chemother, 2010. **54**(6): p. 2626-32.
9. Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ, *Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates*. Clin Pharmacokinet, 2009. **48**(2): p. 71-88.
10. Zaugg C, *Evaluation et optimisation du "Therapeutic Drug Monitoring" en néonatalogie, Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière*. 2010, Université de Genève; Available from: http://pharmacie.hug-ge.ch/ens/mas/diplome_cz.pdf.
11. Schorderet M, *Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*, 3 ed: Slatkine, 1998: Genève. p. 764-770;797-801.
12. PubChem Compound, *Gentamicins* [03/06/2011]; Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3467&loc=ec_rcs.
13. *Compendium Suisse des Médicaments*. Monographie Garamycin® Solutions injectables 2011 [03/03/2011]; Documed: Available from: <http://www.compendium.ch/>.
14. Martinkova J, Pokorna P, Zahora J, et al., *Tolerability and outcomes of kinetically guided therapy with gentamicin in critically ill neonates during the first week of life: an open-label, prospective study*. Clin Ther, 2010. **32**(14): p. 2400-14.

15. van Bambeke F, Tyteca D, Ouadrhiri Y, Tulkens PM, *Optimisation des traitements antibactériens sur base de propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques*. Louvain Med., 1999. **118**(43-63).
16. *Gentamicin : Pediatric drug information*. 2011 [03/03/2011]; UpToDate: Available from: http://www.uptodate.com/contents/gentamicin-pediatric-drug-information?source=search_result&selectedTitle=5%7E150.
17. *Guide d'administration des médicaments injectables couramment utilisés en néonatalogie par voie parentérale*. 2011 [04/03/2011]; Pharmacie des HUG: Available from: http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/PED_admin_medic_inj_def_NEONAT.pdf.
18. PubChem Compound, *Vancomycin* [03/06/2011]; Available from: http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=14969&loc=ec_rcs.
19. *Compendium Suisse des Médicaments*. Monographie Vancomycine Sandoz® 2011 [03/03/2011]; Documed: Available from: <http://www.compendium.ch/>.
20. *Vancomycin : Pediatric drug information*. 2011 [03/03/2011]; UpToDate: Available from: http://www.uptodate.com/contents/vancomycin-pediatric-drug-information?source=search_result&selectedTitle=2%7E150.
21. Khotaei GT, Jam S, SeyedAlinaghi S, et al., *Monitoring of serum vancomycin concentrations in pediatric patients with normal renal function*. Acta Med Iran, 2010. **48**(2): p. 91-4.
22. HUG, *Liste des médicaments et memento thérapeutique*. 2009-10: Genève. p. 66.
23. Kang JS, Lee MH, *Overview of therapeutic drug monitoring*. Korean J Intern Med, 2009. **24**(1): p. 1-10.
24. Gross AS, *Best practice in therapeutic drug monitoring*. Br J Clin Pharmacol, 2001. **52** Suppl 1: p. 5S-10S.
25. Widmer N, Csajka C, Werner D, et al., *Suivi thérapeutique des médicaments (I) Les principes*. Rev Med Suisse, 2008. **4**: p. 1644-8.
26. Koren G, *Therapeutic drug monitoring principles in the neonate*. National Academy of CLinical Biochemistry. Clin Chem, 1997. **43**(1): p. 222-7.
27. Widmer N, Werner D, Grouzmann E, et al., *Suivi thérapeutique des médicaments (II) La pratique clinique*. Rev Med Suisse, 2008. **4**: p. 1649-60.
28. Kim DI, Im MS, Choi JH, et al., *Therapeutic monitoring of vancomycin according to initial dosing regimen in pediatric patients*. Korean J Pediatr, 2010. **53**(12): p. 1000-5.
29. Thureen PJ, Reiter PD, Gresores A, et al., *Once- versus twice-daily gentamicin dosing in neonates >=34 Weeks' gestation: cost-effectiveness analyses*. Pediatrics, 1999. **103**(3): p. 594-8.

30. Hitron AE, Yao Sun MD, Scarpace SB, *Accuracy of Empiric Gentamicin Dosing Guidelines in Neonates*. J Pediatr Pharmacol, 2010. **15**(4): p. 264-273.
31. Widmer N, *Principes d'adaptation posologique dans le contexte du TDM*. [03/06/2011]; Available from: <http://pharmacoclin.hug-ge.ch/formation/NW180411.pdf>.
32. Cox ZL, Nelsen CL, Waitman LR, et al., *Effects of clinical decision support on initial dosing and monitoring of tobramycin and amikacin*. Am J Health Syst Pharm, 2011. **68**: p. 624-32.
33. Traugott KA, Maxwell PR, Green K, et al., *Effects of therapeutic drug monitoring criteria in a computerized prescriber-order-entry system on the appropriateness of vancomycin level orders*. Am J Health Syst Pharm, 2011. **68**(4): p. 347-52.
34. Gervais A, Galetto A. *Méningite*. 2007 [03/03/2011]; Available from: http://dea.hcuge.ch/library/enseignement_medecine_carnet_bleu/IX_INFECTIOLOGIE_meningite.pdf.

6 Annexes

Annexe 1 : recommandations pour la gentamicine

Administration et TDM (therapeutic drug monitoring) de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux HUG



Messages clés :

- Pour les enfants de > 1 mois, passage d'une administration en plusieurs doses par jour (multiple daily dosing, MDD) à une administration en une dose par jour (once daily dosing, ODD).
- Pour les nouveau-nés et prématurés, passage d'une administration en schéma MDD à une administration en une dose toutes les 24 à max 48 heures (extended interval dosing, EID).
- Suppression du dosage du taux pic avec les schémas ODD et EID.
- Le schéma MDD avec dosage du taux pic et résiduel est maintenu en cas d'insuffisance rénale (Cl_{créat}<50 ml/min)

POSOLOGIE

Nouveau-né et prématuré				
Administration à intervalle prolongé (EID)				
GENTAMICINE	Age gestationnel [semaines]	Jours de vie	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux résiduel ciblé : = 1 mg/L	≤ 29	≤ 7	5	48
		8-29	4-5	36
	30-34	≥ 29	4-5	24
		≤ 7	4-5	36
≥ 35	≥ 8	4-5	24	
	Tous	4-5	24	

Enfants > 1 mois à 18 ans

Administration en une dose journalière (ODD)

L'administration par ODD n'est pas recommandée en cas de :

- insuffisance rénale (IR)
- brûlures étendues, présence d'un troisième secteur, choc, méningite, endocardite

N'hésitez pas à contacter l'infectiologue pour ces situations ou en cas de question bip 79/59630.

GENTAMICINE Taux résiduel ciblé : ≤ 1 mg/L	7 mg/kg toutes les 24 heures, max. 500 mg/jour
	Patients avec mucoviscidose : 7.5 – 10.5 mg/kg toutes les 24 heures, max. 500 mg/jour

AMIKACINE Taux résiduel ciblé : < 2.5 mg/L	15 – 22.5 mg/kg toutes les 24 heures, max. 1.5 g/jour
	Pour certaines indications (p.ex. neutropénie, mucoviscidose), des doses plus élevées peuvent être nécessaires -> consultation infectiologue

Administration en doses journalières multiples (MDD) et insuffisance rénale			
GENTAMICINE Taux pic ciblé : 5 à 10 mg/L Taux résiduel ciblé : ≤ 2 mg/L	Clairance créatinine	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
	> 50 ml/min	2 – 2.5	8
	30 – 50 ml/min		12 – 18
	10 – 29 ml/min		18 – 24
< 10 ml/min : hémodialyse	48 – 72 et selon taux		

AMIKACINE Taux pic ciblé : 20 à 30 mg/L Taux résiduel ciblé : < 7.5 mg/L	Clairance créatinine	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
	> 50 ml/min	5 – 7.5	8
	30 – 50 ml/min		12
	10 – 29 ml/min		18 – 24
< 10 ml/min : hémodialyse	48		

ADMINISTRATION

- De préférence, perfusion IV sur 30 (-60) minutes. Dilution avec Glucose 5% ou NaCl 0.9%. Une administration en IV lent sur 2-3 min ou en IM est possible.
- Gentamicine: concentration de la perfusion 0.1 – 2 mg/mL, max. 10 mg/mL

Pharmacie des HUG / Document créé le : 25.09.09 / auteur : CZ/ dernière mise à jour : 30.11.2009 CZ
Validation : Prof A. Genvaix, Prof. M. Berner, Dr R. Pfister, Dr P. Rimensberger, Dre K. Postay, Dre R. Corbelli, Prof J. Desmeules, Dre Gonzales-Nguyen
Page 1/4

Administration et TDM (therapeutic drug monitoring) de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux HUG



- Amikacine : concentration de la perfusion ≤ 5 mg/L
- Pour plus d'infos sur administration et compatibilité : assistance pharmaceutique bip 79/59358 ou site internet: http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf

TDM

- Faire un TDM si le traitement est poursuivi pendant > 48 heures
- Mesurer le taux résiduel avant de recevoir la 3^{ème} dose ou après le dernier changement posologique car l'état d'équilibre est généralement atteint après 3 doses seulement.
- Le taux pic ne doit pas être contrôlé en routine. Il devrait être mesuré si :
 - Administration selon un schéma MDD afin de surveiller l'effet antibactérien
 - Présence d'un « troisième secteur » ou la non réponse au traitement
 - Estimation de la demi-vie
 - Nouveau-né: administration de doses < 4 mg/kg (gentamicine)
 - Le taux pic est à mesurer après la 3^{ème} dose, 30 minutes après la fin de la perfusion
- Un changement de la dose causera un changement proportionnel des concentrations plasmatiques mesurées (taux pic et résiduel). Un changement de l'intervalle influence le taux résiduel et dans une moindre mesure le taux pic. Pour diminuer de moitié le taux résiduel mesuré, il faut rallonger l'intervalle d'une demi-vie estimée.
- En cas de taux très élevés s'assurer qu'il n'y a pas de surdosage ou que l'intervalle ait été raccourci.
- En cas de taux très élevés ou bas, considérer aussi un problème pré-analytique : prélèvement sur la voie d'administration du médicament ou sur une chambre implantable, extravasation du médicament, mauvais moment de prélèvement, présence de bêta-lactames dans l'échantillon et délai > 2 heures entre le prélèvement et l'analyse.
- Pour des questions sur le TDM et l'adaptation: pharmacologie clinique bip 79/58036

Nouveau-né et prématuré

- Le schéma de posologie prend en compte l'imaturité de la fonction rénale, le contrôle de la concentration se fait habituellement avant la 3^{ème} dose, à l'équilibre. En cas de suspicion de problèmes rénaux particuliers au début du traitement, suivre le « protocole 1^{ère} dose » plus bas tenant compte de l'accumulation à venir.
- Si le traitement est prolongé pendant > 10 jours, répéter le TDM.

GENTAMICINE		
PROTOCOLE STANDARD, DOSAGE A L'EQUILIBRE		
Taux résiduel ciblé ≈ 1 mg/L		
Taux résiduel	Intervalle actuel	Action proposée
> 3 mg/L	(Est correctement choisi pour l'âge)	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler la concentration dans 24 heures.
> 2 mg/L	24 heures	Augmenter l'intervalle actuel à 36 heures, continuer avec cet intervalle. Refaire un dosage avant la 3 ^e dose.
	36 heures	Augmenter l'intervalle actuel à 48 heures, continuer avec cet intervalle. Refaire un dosage avant la 3 ^e dose.
	48 heures	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler la concentration dans 24 heures.
< 0.5 mg/L	24 heures	Si la dose est correcte, continuer le traitement sans changement.
	36 heures	Diminuer l'intervalle à 24 heures. Refaire un dosage avant la 3 ^e dose.
	48 heures	Diminuer l'intervalle à 36 heures. Refaire un dosage avant la 3 ^e dose.
A DOSER UNIQUEMENT SI INDIQUE : Taux pic ciblé 5 – 10 mg/L ou 8-10x la CMI du germe		
Taux pic	Action proposée	
< 5 mg/L	Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic ; si le taux résiduel est > 0.5 mg/L : augmenter également l'intervalle (environ d'une demi-vie estimée)	
> 10 mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic.	

Pharmacie des HUG / Document créé le : 25.09.09 / auteur : CZ/ dernière mise à jour : 30.11.2009 CZ
Validation : Prof A. Genvaix, Prof. M. Berner, Dr R. Pfister, Dr P. Rimensberger, Dre K. Postay, Dre R. Corbelli, Prof J. Desmeules, Dre Gonzales-Nguyen
Page 2/4

**Administration et TDM (therapeutic drug monitoring)
de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux HUG**



PROTOCOLE 1 ^{ÈRE} DOSE si suspicion atteinte rénale	
Donner la 1 ^{ère} dose selon schéma de posologie, faire un dosage 24 heures après l'administration	
< 1.1 mg/L	Donner la prochaine dose, continuer avec un intervalle de 24 heures
1.2 - 2.3 mg/L	Donner la prochaine dose dans 12 heures, continuer avec un intervalle de 36 heures
2.4 - 3.2 mg/L	Donner la prochaine dose dans 24 heures, continuer avec un intervalle de 48 heures
> 3.3 mg/L	Ne pas donner la dose. Contrôler la concentration dans 24 heures et adapter la posologie en fonction du résultat.

Enfants > 1mois à 18 ans

GENTAMICINE		
Régime thérapeutique en une dose journalière (ODD)		
Taux résiduel ciblé ≤ 1 mg/L		
Taux résiduel mesuré	> 1 mg/L	Différer l'intervalle de 12 heures, refaire un dosage après deux doses.
Taux pic	Ne pas doser	
Régime thérapeutique en plusieurs doses journalières (MDD) et IR		
Taux résiduel ciblé ≤ 2 mg/L		
Taux pic ciblé : 5 - 10 mg/L ou 8-10x la CMI du germe		
Taux mesurés		
Pic > 10 mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic. Contrôler le taux après 3 doses.	
Pic < 5 mg/L	Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic. Si le taux résiduel mesuré est > 0.5 mg/L, augmenter aussi l'intervalle. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 ^{ème} dose après le changement.	
Résiduel > 2 mg/L	Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 ^{ème} dose après le changement.	

AMIKACINE		
Régime thérapeutique en une dose journalière (ODD)		
Taux résiduel ciblé < 2.5 mg/L		
Taux résiduel mesuré	≥ 2.5 mg/L	Augmenter l'intervalle de 12 heures, refaire un dosage après deux doses.
Taux pic	Ne pas doser	
Régime thérapeutique en plusieurs doses journalières (MDD) et IR		
Taux résiduel ciblé < 7.5 mg/L		
Taux pic ciblé : 20 - 30 mg/L ou 8-10x la CMI du germe		
Taux mesurés		
Pic > 30 mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic. Contrôler le taux après 3 doses.	
Pic < 20 mg/L	Augmenter la dose proportionnellement à l'augmentation souhaitée du taux pic, prolonger l'intervalle. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 ^{ème} dose après le changement.	
Résiduel ≥ 7.5 mg/L	Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin. Contrôler le taux résiduel avant et le taux pic après la 3 ^{ème} dose après le changement.	

**Administration et TDM (therapeutic drug monitoring)
de la gentamicine et de l'amikacine en pédiatrie aux HUG**



INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

- La gentamicine et l'amikacine sont des antibiotiques de type aminoglycosides.
- Leurs effets antibactériens dépendent de la concentration sérique maximale atteinte (= taux pic, taux post-dose) qui devrait être supérieur à 5 mg/L (gentamicine) resp. 20 mg/L (amikacine). Leurs effets indésirables rénaux et auditifs sont associés à la concentration sérique minimale (= taux résiduel, taux avant-dose) qui ne devrait pas dépasser 2 mg/L (gentamicine) resp. 7.5 mg/L (amikacine). Cependant, la durée du traitement est un facteur de risque plus important et en cas de traitement prolongé, il faut cibler des taux résiduels plus bas que ces limites.
- Les effets néphrotoxiques sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Une diminution de la clairance rénale n'apparaît normalement qu'après quelques jours de traitement.
- Traditionnellement, ces antibiotiques sont administrés en plusieurs doses par jour, toutes les 8 à 12 heures (MDD). Pendant les dernières années, plusieurs études ont évalué l'administration en une seule dose par jour (ODD). L'ODD devrait augmenter l'efficacité et diminuer la toxicité en produisant des taux pic en dessus de la cible habituelle et des taux résiduels plus bas.
- Les méta-analyses des études néonatales et pédiatriques ont montré une supériorité de l'ODD vs le MDD pour atteindre des concentrations pic et résiduelles ciblées. Une supériorité en termes d'efficacité n'est pas démontrée. Une réduction du risque de néphrotoxicité primaire n'a pas été démontrée en pédiatrie et néonatalogie, mais chez l'adulte. Chez les enfants, le risque de la néphrotoxicité secondaire (défini comme la présence d'une protéinurie et de phospholipides dans les urines) était diminué avec le schéma ODD. Une réduction du risque de l'ototoxicité n'a pas été démontrée.
- Le schéma ODD permet d'atteindre des taux pic suffisamment élevés, le monitoring du taux pic n'est plus recommandé avec ce schéma de traitement, sauf dans des situations particulières.
- Pharmacocinétique : la distribution des aminoglycosides est rapide et limitée au compartiment du liquide extracellulaire. Le volume de distribution - paramètre essentiel pour la concentration pic - correspond à peu près au liquide extracellulaire. Celui-ci étant plus grand chez le nouveau-né (env. 45% du poids corporel), la dose relative pour atteindre la même concentration au pic est plus grande chez le nouveau-né que chez l'adulte. Les aminoglycosides sont éliminés par les reins. La demi-vie dépend surtout de la filtration glomérulaire. Pour les deux molécules, elle est entre 4 et 8 heures (jusqu'à > 13 heures) chez les nouveau-nés en fonction de l'âge gestationnel, l'âge postnatal et l'état clinique, entre 3 et 5 heures chez le nourrisson et entre 1 et 3 heures chez les enfants et les adolescents. Les aminoglycosides ne sont éliminés que très lentement des tissus et ils présentent une phase d'élimination secondaire avec une demi-vie terminale de 30 à 700 heures. L'accumulation des aminoglycosides devient importante en cas de traitement de longue durée ou en cas de traitement à répétition et le risque d'effets néphro- ou ototoxiques augmente avec la durée du traitement.

Pour des questions sur l'infection / l'indication des aminoglycosides : infectiologie bip 79/59630
Pour des questions sur le TDM / l'adaptation en fonction des taux : pharmacologie clinique bip 79/58036
Pour des questions sur l'administration et la compatibilité : assistance pharmaceutique bip 79/59358

Références : Young T, Mangum B. Neofax 2007: a manual of drugs used in neonatal care. 20 ed. 2007 Raleigh: Acom Publishing / Medicines for children. RCPCH Royal College of Paediatrics and Child Health. 2003 / The Harriet Lane handbook of pediatric antimicrobial therapy. 1st ed. 2009 Philadelphia: Elsevier Mosby / Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 19th ed. 2008 Lexicomp / Contopoulos-Ioannidis DG, Glolis ND, Ballata DV et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics 2004;114:e111-5. / Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD005051 / Nestaa E, Bangstad HJ, Sandvik L et al. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. Aron Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;30:F234-300 / Neonatal formulary. Online comments. 4 ed. Vol. 2003 London: BMJ / Smyth AR, Tan KH. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD002009. / Touw DJ, Westerman EM, Sprj AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet 2005;48:71-88 / Henderson JL, Poik RE, Kline BJ. In vitro inactivation of gentamicin, tobramycin, and netilmicin by carbapenem, aztreonam, or mezlocillin. Am J Hosp Pharm 1981;38: 1157-70 / Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem. 1998;44:1129-40 / Berza M, Ionnadis JP, Cappelleri JC, Lau, J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. BMJ 1996;312:338-44.

Annexe 2 : recommandations pour la vancomycine

Administration et TDM (therapeutic drug monitoring) de la vancomycine en pédiatrie aux HUG



Messages clés :

- Suppression du dosage du taux pic
- Le taux résiduel ciblé reste 5 – 10 mg/L (sauf situations particulières)
- L'administration en dose intermittente reste le mode de choix
- 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 bip 79'59630 en cas de question !

Prématuré et Nouveau-né			
VANCOMYCINE	Age gestationnel [semaines]	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux résiduel ciblé : 5-10 mg/L (infections sévères 10 – 20 mg/L)	< 28	15	24
	27 – 34	15	18
	35 – 42	15	12
	≥ 43	15	8

Enfant > 1 mois – 18 ans				
VANCOMYCINE	Situation clinique	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]	
Taux résiduel ciblé : 5-10 mg/L (infections sévères 10 – 20 mg/L)	Infection modérée	10 (max. 500 mg/dose)	8	
	Infection du SNC	15	6	
	Infections sévères	15	6	
	Insuffisance rénale, Cl_{creat}	30 – 50 mL/min	10	12
		10 - 29 mL/min	10	18 – 24
	< 10 mL/min, hémodialyse	10	Donner 1 dose, puis selon taux.	

Administration

- Perfusion IV sur 60 minutes par VVP, concentration max. 5 mg/mL, débit max. 16 mg/kg/h.
- Si restriction hydrique : concentration 10 mg/mL et perfusion par VVC.
- L'injection IM n'est pas recommandée (risque de nécrose tissulaire).
- Pour plus d'info sur l'administration et la compatibilité : assistance pharmaceutique bip 79'59358 ou http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utillsmedic/paed_admin_medic_ini.pdf

TDM

- Chez les nouveau-nés et les enfants, le TDM est indiqué pour améliorer l'efficacité du traitement.
- Mesurer le taux résiduel avant la 4^{ème} dose après le début du traitement.
- Taux résiduel ciblé : 5 – 10 mg/L. Pour des infections sévères, des taux plus élevés (10 – 20 mg/L) peuvent être nécessaires.
- Si le taux résiduel est > 15 mg/L : Augmenter l'intervalle en tranche de 6 heures et contrôler le taux résiduel après 3 doses après le changement.
- Si le taux résiduel est < 5 mg/L avec un intervalle de 6 heures, augmenter la dose selon l'équation ci-dessous et contrôler le taux résiduel après 3 doses après le changement.

$$dose_{nouvele} = \frac{concentration_{cible} \times dose_{ancienne}}{concentration_{mesure}}$$

Pharmacie des HUG / Document créé le : 12.10.09 / auteur : CZ
Validation : Prof A. Genavik, Prof M. Berner, Dr R. Pfister, Dr P. Rimensberger, Dre K. Postay, Dre R. Corbelli, Dre E. Gonzales Nguyen Tang, Prof J. Desmeules

Page 1/2

Administration et TDM (therapeutic drug monitoring) de la vancomycine en pédiatrie aux HUG



Si le taux résiduel est < 5 mg/L avec un intervalle de 12 heures ou plus : raccourcir l'intervalle de 6 heures sans modifier la dose et contrôler le taux résiduel après 3 doses après le changement.

- Un taux pic n'est généralement pas nécessaire.
- Pour des questions sur le TDM et l'adaptation : pharmacologie clinique bip 79'58036

Informations supplémentaires

- La vancomycine est un antibiotique de type glycopeptidique. L'effet antibactérien étant temps-dépendant, la concentration résiduelle est un meilleur indicateur de l'effet antibactérien que la concentration pic. Le dosage de la concentration pic n'est nécessaire que pour des situations très particulières.
- Chez les nouveau-nés et les enfants, le TDM est indiqué pour être certain d'atteindre des concentrations résiduelles suffisantes étant donné la grande variabilité pharmacocinétique interindividuelle, surtout de la demi-vie et de la clairance rénale. Le TDM est aussi recommandé chez les patients aux soins intensifs, en cas d'insuffisance rénale, de réponse thérapeutique insuffisante ou de co-traitement avec des substances néphrotoxiques. Pourtant, il n'est pas bien établi quelle concentration résiduelle devrait être atteinte pour quelle indication afin d'augmenter l'efficacité.
- Une grande partie des effets néphro- et ototoxiques rapportés jusque dans les années 1980 étaient liés à la présence d'impuretés dans le produit. Depuis la disponibilité de produits purifiés, la survenue de ces événements a beaucoup diminué. Les éventuels effets néphrotoxiques sont réversibles à l'arrêt de la vancomycine.
- La relation entre la néphrotoxicité et les concentrations sériques n'est pas clairement établie et il n'y a pas d'évidence d'une association entre les concentrations sériques et l'ototoxicité. Le monitoring des concentrations sériques afin de diminuer le risque d'effets indésirables est controversé. Cependant, le dosage de la concentration résiduelle reste indiqué en cas d'insuffisance rénale et de co-traitement avec des substances néphrotoxiques.
- L'administration en IV continu est actuellement proposée aux HUG chez les adultes en cas de traitement prolongé et d'infections compliquées (ostéite, endocardite). La perfusion continue permet d'obtenir des taux thérapeutiques plus rapidement et plus constants que la perfusion intermittente, mais une supériorité clinique n'est pas prouvée actuellement. La perfusion continue nécessite une dose de charge. Chez les enfants, il n'y a que peu de données disponibles. Ce mode d'administration n'a pas été testé en comparaison avec une administration intermittente. Les données actuelles ne permettent donc pas de conclure à un avantage par rapport à la perfusion intermittente qui reste le mode d'administration de premier choix.
- Pharmacocinétique : la distribution de la vancomycine est rapide chez l'adulte (30 à 80 minutes) mais peut aller jusqu'à 3 heures chez le nouveau-né et le prématuré. La vancomycine se distribue dans tous les tissus et liquides, mais la pénétration dans le LCR est faible (7-14%), bien qu'elle augmente en cas de méningite. La vancomycine est éliminée essentiellement par les reins. La demi-vie dépend de la fonction rénale, surtout de la filtration glomérulaire. La demi-vie est environ de 10 heures chez le prématuré, 7 heures chez le nouveau-né à terme, 4 heures chez le nourrisson, 2 à 3 heures chez l'enfant et 6 à 8 heures chez l'adolescent et l'adulte.

Pour des questions sur l'infection / l'indication des aminoglycosides : infectiologie bip 79'59630

Pour des questions sur le TDM / l'adaptation en fonction des taux : pharmacologie clinique bip 79'58036

Pour des questions sur l'administration et la compatibilité : assistance pharmaceutique bip 79'59358

Références : Young T, Mangum B. Neofax 2007: a manual of drugs used in neonatal care. 20 ed. 2007 Raleigh: Acom Publishing / The Harriet Lane handbook of pediatric antimicrobial Therapy. 1st ed. 2009 Philadelphia: Elsevier Mosby / Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 15^e ed. 2008 Lexicomp / Neonatal formulary. Online comments. 4 ed. Vol. 2003 London: BMJ / de Hoog M, Mouton RP, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. Clin Pharmacokinet 2004;43:17-40 / Molise-Broder PA. Vancomycin. Dans: Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Burton ME et al. Editors. 2005 Lippincott Williams & Wilkins. p. 328-40 / Rybak M, Lomastro B, Rotschaefer 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 2005;62:92-96 / Plan O, Camboisie G, Barotite, 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 2006;93:F418-21 / Bordenon 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 1996;46:163-7.

Pharmacie des HUG / Document créé le : 12.10.09 / auteur : CZ
Validation : Prof A. Genavik, Prof M. Berner, Dr R. Pfister, Dr P. Rimensberger, Dre K. Postay, Dre R. Corbelli, Dre E. Gonzales Nguyen Tang, Prof J. Desmeules

Page 2/2

Annexe 3 : requêtes depuis Clinisoft®

- Code SQL : liste patients

```
select distinct T1.AdmissionID c1 , T1.PatientNumber c2 , T1.BirthDate c3 , T1.Sex c4 ,
T1.AdmissionTime c5 , T2.PreparationName c6 , T1.Age_years c7 , T3.VariableID c8 , T3.Value c9 ,
T4.Diagnosis c10 , {fn YEAR(T1.AdmissionTime)} c11 , {fn MONTH(T1.AdmissionTime)} c12
from ((Department.dbo.D_ViewOfPatientList T1 LEFT OUTER JOIN
Department.dbo.D_ViewOfOrderedPreps T2 on T1.AdmissionID = T2.AdmissionID) LEFT OUTER
JOIN Department.dbo.D_ViewOfObservedVars T3 on T1.AdmissionID = T3.AdmissionID) LEFT
OUTER JOIN Department.dbo.D_ViewOfPatientDiagnoses T4 on T1.AdmissionID = T4.AdmissionID
where T2.PreparationName in (select distinct T1.PharmaName
from Department.dbo.D_ViewOfPharmaProducts T1
where T1.PharmaID in (1005778, 1004779, 1006454, 1006921, 1006909)) and T3.VariableID =
10000475 and {fn YEAR(T1.AdmissionTime)} = 2010
order by c1 asc , c2 asc , c3 asc , c4 asc , c5 asc , c11 asc , c12 asc , c7 asc , c9 asc , c10 asc
```

- Code SQL : poids, taille

```
select T2.Datetime, T1.BirthDate, T1.AdmissionID, T1.Name, T1.PatientNumber, T2.VariableID,
T2.Abbreviation, T2.Value, T2.Unit
from Department.dbo.D_ViewOfPatientList T1 LEFT OUTER JOIN
Department.dbo.D_ViewOfObservedVars T2 on T1.AdmissionID = T2.AdmissionID
where T2.VariableID in (10000400, 10000465, 15006829, 10000450, 10000460) and T1.AdmissionID
= 4123
```

- Code SQL : ordres médicaux

```
select T1.StartTime, T3.BirthDate, T1.AdmissionID, T1.OrderNumber, T1.MainPreparation,
T2.OrderNumber, T3.PatientNumber, T3.AdmissionTime, T1.EndTime, T2.OrderQuantity,
T2.QuantityUnit, T1.Note, T2.PreparationID, T1.Interval, case when T1.IntervalUnitID = 0 then 'Min'
when T1.IntervalUnitID = 1 then 'H' when T1.IntervalUnitID = 2 then 'J' else NULL end ,
T2.PreparationName, T1.IntervalUnitID
from Department.dbo.D_ViewOfOrderedPreps T2, Department.dbo.D_ViewOfPatientList T3 LEFT
OUTER JOIN Department.dbo.D_ViewOfPharmaOrders T1 on T3.AdmissionID = T1.AdmissionID
where T1.AdmissionID = 1236 and T1.OrderNumber = T2.OrderNumber and T1.AdmissionID =
T2.AdmissionID
```

- Code SQL : administration

```
select T1.GivenAt, T2.BirthDate, T3.OrderNumber, T1.AdmissionID, T2.PatientNumber,
T1.OrderNumber, T1.PreparationID, T1.PreparationName, T1.GivenQuantity, T1.Route, T1.Note,
T2.AdmissionTime, T1.QuantityUnit
from Department.dbo.D_ViewOfOrderedPreps T3, Department.dbo.D_ViewOfPatientList T2 LEFT
OUTER JOIN Department.dbo.D_ViewOfGivenPreps T1 on T2.AdmissionID = T1.AdmissionID
where T1.AdmissionID = 2868 and T3.PreparationID = T1.PreparationID and T3.OrderNumber =
T1.OrderNumber and T3.AdmissionID = T1.AdmissionID
```

```
select distinct T2.OrderNumber c1
from Department.dbo.D_ViewOfPharmaOrders T1, Department.dbo.D_ViewOfOrderedPreps T2
where T1.AdmissionID = T2.AdmissionID and T1.OrderNumber = T2.OrderNumber and
T2.PreparationID in (select distinct T1.PharmaID
from Department.dbo.D_ViewOfPharmaProducts T1
where T1.PharmaID in (1005778, 1004779, 1006454, 1006921, 1006909))
order by c1 asc
```

- Code SQL : examens

```
select T1.Datetime, T2.BirthDate, T1.AdmissionID, T1.OrderNumber, T1.VariableID, T1.Abbreviation,
T2.Name, T3.SampleTime, T3.EnterTime, T1.Value, T1.Unit, T2.PatientNumber
from (Department.dbo.D_ViewOfPatientList T2 LEFT OUTER JOIN
Department.dbo.D_ViewOfLaboratoryVars T1 on T2.AdmissionID = T1.AdmissionID) LEFT OUTER
JOIN Department.dbo.D_ViewOfLabResultNotes T3 on T1.AdmissionID = T3.AdmissionID and
T1.ResultID = T3.ResultID and T1.VariableID = T3.VariableID
where T1.VariableID in (24000684, 24001279, 24001271, 20000600) and T1.AdmissionID = 1236
```

Annexe 4 : Requête depuis Unilab®

- Code SQL : dosages

```
select p.PRS_C_NO_EPISODE EDS, to_char( m.MAT_D_CREATION_DATE, 'DD.MM.YYYY ' ) ||
to_char( m.MAT_D_CREATION_HEURE, 'HH24:MI:SS' ) DATE_PREL, ad.AND_C_LIBELLE
ANALYSE, rd.RED_C_LIBELLE RESULTAT, r.REA_N_VALEUR_QUANT RESULTAT_VAL,
r.REA_D_VALIDATION_BIO_DATE DATE_VALID, p.PRS_C_UNITE_PROVENANCE_HUG
UNITE
from UL2_T_PRESCRIPTION p, UL2_T_PRESCR_MATERIEL pm, UL2_T_ANALYSE_FAITE a,
UL2_T_ANALYSE_DIC ad, UL2_T_MATERIEL_ANA m, UL2_T_RESULTAT_ANA r,
UL2_T_RESULTAT_DIC rd,
UL2_T_MATERIEL_DIC md, UL2_T_FICHE_PATIENT f
where p.PRS_N_ID = pm.PRM_PRS_PRESCRIPTION_N_ID
and p.PRS_LAD_LABORATOIRE_DIC_N_ID = 13
and ( p.PRS_C_UNITE_PROVENANCE_HUG like 'NEONA%' OR
p.PRS_C_UNITE_PROVENANCE_HUG like 'USI%' )
AND ( p.PRS_D_RECEPTION_DATE - f.FIC_D_DATE_NAISSANCE <= 30 )
and a.ANF_PRM_PRESCR_MATERIEL_N_ID = pm.PRM_N_ID
and p.PRS_FIC_FICHE_PATIENT_N_ID = f.FIC_N_ID
and a.ANF_AND_ANALYSE_DIC_N_ID = ad.AND_N_ID
and r.REA_ANF_ANALYSE_FAITE_N_ID = a.ANF_N_ID
and r.REA_RED_RESULTAT_DIC_N_ID = rd.RED_N_ID
and pm.PRM_MAT_MATERIEL_ANA_N_ID = m.MAT_N_ID
and m.MAT_MAD_MATERIEL_DIC_N_ID = md.MAD_N_ID
and md.MAD_C_MNEMONIQUE = 'sgv'
and rd.RED_C_LIBELLE like 'S-%'
and r.REA_N_VALEUR_QUANT IS NOT NULL
and p.PRS_D_RECEPTION_DATE >= '01.01.2010'
and p.PRS_D_RECEPTION_DATE < '01.01.2011'
and p.PRS_ETD_ETAT_COURANT_N_ID >= 1551
and a.ANF_ETD_ETAT_COURANT_N_ID >= 4521
and r.REA_ETD_ETAT_COURANT_N_ID >= 5541
order by 1, 2
```