Université de Genève
Ecole de Pharmacie Genève-Lausanne

Département de direction logistique des soins
Service de pharmacie
Hôpitaux Universitaires de Genève

Evaluation et optimisation du "Therapeutic Drug Monitoring" en néonatologie

Master of Advanced Studies (MAS) en pharmacie hospitalière

Claudia Zaugg, Janvier 2010

Supervision

Service de néonatologie et de soins intensifs de pédiatrie :

- Dr Riccardo Pfister
- Dr Peter Rimensberger

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques :

- Dr Victoria Rollason-Gumprecht
- Prof. Jules Desmeules

Service de pharmacie :

- Dr Caroline Fonzo-Christe
- Dr Bertrand Guignard
- Prof. Pascal Bonnabry

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont permis la réalisation de ce travail, mais tout particulièrement :

Du département de l'enfant et de l'adolescent :

Merci au Dr Riccardo Pfister, investigateur principal de l'étude rétrospective, ainsi qu'au Dr Peter Rimensberger et au Prof Michel Berner, co-investigateurs de l'étude rétrospective, pour la possibilité de réaliser ce travail au sein du service de néonatologie et soins intensifs de pédiatrie et pour la confiance qu'ils m'ont accordée pour l'étude et l'élaboration des recommandations.

Merci au Professeur Alain Gervaix, à la Dresse Klara Posfay et à la Dresse Regula Corbelli pour la précieuse collaboration au sein du groupe de travail pour l'élaboration des recommandations.

Merci à Yann Levy-Jamet pour l'extraction des données de l'étude rétrospective et pour sa collaboration dans l'implémentation des nouveaux protocoles par défaut dans Clinisoft©.

Merci aux infirmiers et aux médecins du service de néonatologie et des soins intensifs de pédiatrie pour leur collaboration dans diverses étapes de ce travail.

Du service de pharmacologie clinique et toxicologie :

Merci au Professeur Jules Desmeules, co-investigateur de l'étude rétrospective, pour ses précieux conseils dans la réalisation de ce travail et ses avis constructifs qu'il a suscités ;

Merci à la Dresse Victoria Rollason, superviseur du travail, pour la relecture du travail

Du service de la pharmacie :

Merci à la Dresse Caroline Fonzo-Christe, superviseur direct de ce travail pour son encadrement, ses nombreux conseils et son soutien.

Merci au Professeur Pascal Bonnabry, pour son encadrement et ses précieux conseils, tout au long de ce travail et les trois années du MAS.

Merci au Dr Bertrand Guignard, pour son encadrement et surtout pour la relecture du travail ainsi que l'implémentation des recommandations dans PresCo©.

Je tiens également à remercier le Dr Marc Fathi et le Dr René Studer, du service de médecine de laboratoire, et le Dr Pierre Vaudaux du service des maladies infectieuses pour leur aide dans divers étapes de ce travail. Un grand merci aussi au Dr Nicolas Widmer, pour la présentation du service TDM du CHUV, pour son expérience dans la domaine du TDM et les précieux conseils qu'il m'a donnée au long de ce travail. Enfin, je remercie tous mes collègues MAS, ex-MAS et doctorants : Liliane, Lucie, Suzanne, Mapi et Cyril, pour les bons moments partagés.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Familie und Michael für ihre liebevolle Unterstützung und ihr Interesse.

Résumé

Le “Therapeutic Drug Monitoring” (TDM) est une méthode d’individualisation du traitement médicamenteux, basée à la fois sur les concentrations sanguines du médicament et la situation clinique du patient. Aux Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), il n’est pas formalisé par une unité dédiée au TDM, mais est placé sous la responsabilité du médecin en charge du patient. Dans le service de néonatologie (NEONAT) et des soins intensifs de pédiatrie (USI), l’absence d’une approche standardisée par rapport au TDM a été présumée, par rapport à l’indication, au nombre d’analyses demandés et au moment du prélèvement. Des prélèvements au mauvais moment et/ou des résultats mal interprétés peuvent être inutiles, voire néfastes ; chez les nouveau-nés, ils favorisent la survenue d’une anémie, problème associé à des examens sanguins fréquents chez ce groupe de patient.

L’objectif de ce travail a été de faire un état de lieu sur le TDM chez les nouveau-nés hospitalisés dans le service NEONAT et USI, puis de développer et d’implémenter des mesures d’optimisation. Ce travail est composé de cinq parties.

La première partie a été consacrée à une enquête auprès des hôpitaux suisses, afin de connaître les informations et le soutien institutionnel mis à disposition en matière de TDM. Dix-neuf hôpitaux ont participé. Une grande variabilité a été constatée concernant l’étendue des informations à disposition des médecins (p.ex. instructions sur le moment de prélèvement) et le soutien dans la phase post-analytique. Celui-ci allait d’un simple rendu du résultat avec les valeurs de références à une unité spécialisée dans le TDM. Cependant, un seul hôpital a développé un soutien spécifique et systématique pour le TDM chez les nouveau-nés.

Les trois parties suivantes ont été consacrées à un état des lieux du TDM chez les nouveau-nés dans le service NEONAT et USI des HUG. Tout d’abord, une description du processus, de la phase pré-analytique à la phase post-analytique, a été élaborée, en incluant une identification des substances pour lesquelles un TDM est effectué chez les nouveau-nés. L’évaluation de dosages effectués lors des derniers douze mois a confirmé que la gentamicine, la vancomycine et le phénobarbital sont les substances les plus importantes, comptant pour 216 (60%), 104 (29%) et 20 (6%) sur le total de 359 analyses demandées, respectivement. L’information interne sur le TDM de ces substances était peu exhaustive, avec en plus des informations incohérentes, en particulier au niveau du moment de dosage et des valeurs de références.

La troisième partie a porté sur l’évaluation du raisonnement des médecins par rapport au TDM. Un questionnaire contenant un cas clinique pour la gentamicine et la vancomycine a été élaboré et il a été rempli par 11 (58%) des médecins du service. Les réponses ont montré une hétérogénéité des pratiques. L’attitude concernant la mesure du taux pic de la gentamicine était incohérente avec la connaissance sur sa corrélation avec l’effet antibactérien. L’incertitude sur la fonction rénale des nouveau-nés était la motivation principale pour faire un dosage avant l’état d’équilibre. Enfin, la plupart des méde-

cins ont supposé la même corrélation entre les taux et les effets chez les deux antibiotiques, ce qui n'est pas le cas dans la réalité.

La quatrième partie comprenait une étude rétrospective sur douze mois (01.04.08 – 31.03.09) incluant les nouveau-nés hospitalisés dans le service NEONAT et USI ayant reçu de la gentamicine (n=102), de la vancomycine (n=37) ou du phénobarbital (n=9). L'étude a confirmé la grande hétérogénéité des pratiques du TDM, mais aussi de la prescription dans le cas de la gentamicine, puisque deux schémas principaux distincts ont été observés. La prescription en doses journalières multiple (MDD), proposée par les HUG, comptait pour 40% des traitements, et l'administration à intervalle prolongé (EID) pour 56%. La meilleure performance du schéma EID pour éviter des taux résiduels > 2 mg/L, décrite dans la littérature, a également été observée dans cette étude. Le nombre de prélèvement a été significativement plus bas avec ce type de posologie. Le TDM de la gentamicine et de la vancomycine était très hétérogène par rapport au taux pic. Dans le cas de la gentamicine, il n'a été mesuré que dans 50% des traitements MDD et 12% des EID. Le taux pic de la vancomycine a été mesuré dans 51% des traitements. Le nombre de prélèvements faits avant l'état d'équilibre était important : 35% (gentamicine) et 26% (vancomycine). Le TDM était aussi caractérisé par des taux résiduels réitérés (sans administration de dose entre deux taux), en raison d'une valeur supérieure à la marge de référence. Ces prélèvements comptaient pour 21% et 14% de tous les prélèvements pour la gentamicine et la vancomycine, respectivement. Le TDM a été souvent utilisé en premier ligne pour éviter des taux résiduels trop élevés, qui incitaient presque toujours à une adaptation de la posologie. Par contre, dans le cas de la vancomycine, seuls 14% des taux résiduels infrathérapeutiques ont été suivi d'une adaptation. Dans le cas de la gentamicine, la dose n'était augmentée que dans 33% des taux pic infrathérapeutique. Dans le cas du phénobarbital, le moment du dosage était très variable par rapport au début du traitement. A l'exception d'un enfant, aucun n'avait plus de deux prélèvements.

Dans la dernière partie du travail, des recommandations internes sur l'administration et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine ont été élaborée par un groupe de travail composé des deux infectiologues, un chef de clinique de l'USI et un pharmacien. Elles ont été implémentées dans toutes les sources d'information et les logiciels de prescription, afin de disposer d'une information exhaustive et harmonisée. Elles ont été présentées lors des trois colloques de formation continue et distribués sous forme de carte de poche auprès les médecins. Une enquête auprès des destinateurs a montré qu'elles répondaient à un besoin réel et qu'elles étaient adaptées.

En conclusion, ce travail a montré que le TDM de la gentamicine et de la vancomycine chez les nouveau-nés hospitalisé dans le service de NEONAT et USI était très hétérogène. Il était en plus partiellement incohérent par rapport aux connaissances des médecins sur les molécules et caractérisé par un grand nombre de prélèvements d'une plus-value discutable. L'hétérogénéité était probablement favorisée par l'absence ou l'incohérence des informations interne en matière de TDM. La mise en place des recommandations précises sur le TDM et des colloques de formation ont été choisi comme mesure d'optimisation. Une évaluation ultérieure montrera si ces mesures simples changeront les pratiques du TDM chez les nouveau-nés aux HUG.

Liste des abréviations

AG	Age gestationnel
APN	Age post-natal
AUC	Aire sous la courbe (*area under the curve*)
Cl	Clairance
Cl_{cr}	Clairance de la créatinine
C_{max}	Concentration maximale
CMB	Concentration minimale bactéricide
CMI	Concentration minimale inhibitrice
C_{min}	Concentration minimale
CoNS	Staphylocoque à coagulase négative
CVC	Cathéter veineux central
DC	Dose de charge
DE	Dose d'entretien
DEA	Département de l'enfant et de l'adolescent
DPI	Dossier patient intégré
ECMO	Oxygénation extracorporelle
EID	Administration à intervalle prolongé (*extended intervall dosing*)
F	Biodisponibilité
FSC	Formule sanguine complète
FPIA	Essai immunologique par polarisation de fluorescence
f_u	Fraction libre
GFR	Filtration glomérulaire
IRU	Infirmier responsable d'unité
k_{el}	Constante d'élimination
k_m	Constante de Michaelis-Menten
MDD	Administration à multiples doses par jour (*multiple daily dosing*)
NEONAT	Unité de néonatologie
NN	Nouveau-né
OM	Ordre médical
ODD	Administration en dose uniquotidien (*once daily dosing*)
PCA	Persistance du canal artériel
RPA	Répertoire des prestations d'analyses
STM	Laboratoire de toxicologie – suivi thérapeutique
t_{max}	Temps où C_{max} est atteinte
USI	Unité de soins intensifs de pédiatrie
V_d	Volume de distribution
V_{max}	Vitesse maximale de métabolisation

Table de matières

1 INTRODUCTION GÉNÉRALE : LE THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM)..... 1

1.1 Principes pharmacocinétiques 1
1.1.1 Paramètres principaux de la pharmacocinétique 1
1.1.2 Modèles pharmacocinétiques 4
1.1.3 Cinétique non linéaire 5

1.2 Intérêt et définitions du Therapeutic Drug Monitoring 6

1.3 Individualisation du traitement médicamenteux à l'aide du TDM 8
1.3.1 Nomogrammes et algorithmes 9
1.3.2 Approches mathématiques 10
1.3.3 Approches bayésiennes 11

1.4 Processus du TDM 12
1.4.1 Phase pré-analytique 13
1.4.2 Phase analytique 16
1.4.3 Phase post-analytique 17
1.4.4 Environnement institutionnel 18

1.5 Evaluation générale du TDM 19
1.5.1 Evaluation du processus et de l'outcome du système 19
1.5.2 Evaluation de l'outcome orienté patient 21
1.5.3 Impact d'une unité TDM 22

2 LE TDM EN NEONATOLOGIE 23

2.1 Définitions 23

2.2 Particularités du TDM chez l'enfant prématuré et le nouveau-né 23
2.2.1 Pharmacocinétique chez le nouveau-né prématuré et à terme 23
2.2.2 Volume de sang 25
2.2.3 Traitements médicamenteux suivi par un monitoring thérapeutique 25

2.3 Gentamicine 26
2.3.1 Infections chez le nouveau-né 26
2.3.2 Effet microbiologique 27
2.3.3 Pharmacocinétique de la gentamicine 28
2.3.4 Effets indésirables 29
2.3.5 Régime thérapeutique 34
2.3.6 Therapeutic drug monitoring 38

2.4 Vancomycine 42
2.4.1 Effet microbiologique 42
2.4.2 Pharmacocinétique de la vancomycine 43
2.4.3 Effets indésirables 44
2.4.4 Régime thérapeutique 46
2.4.5 Monitoring thérapeutique 48

2.5 Antiépileptiques 51
2.5.1 Convulsions néonatales 51
2.5.2 Phénobarbital 52
2.5.3 Phénytoïne 53
2.5.4 TDM des antiépileptiques 54

2.6 Caféine 55

2.7 Digoxine 56

2.8 La néonatologie aux HUG 58

3 OBJECTIFS DU TRAVAIL 59

3.1 TDM en Suisse 59
3.2 Processus du TDM en néonatologie, raisonnement et comportement par rapport au TDM 59
3.3 Etude rétrospective sur le TDM 60
3.4 Développement des nouvelles recommandations et mise en place d'outils de soutien 60

4 LE TDM DANS LES HOPITAUX SUISSES 61
4.1 Introduction et objectif 61
4.2 Méthode 61
4.3 Résultats 61
4.3.1 Pré-analytique, décision 62
4.3.2 Pré-analytique, prélèvement sanguin 63
4.3.3 Post-analytique, interprétation du résultat 64
4.4 Discussion 65
4.5 Conclusion 67

5 PROCESSUS DU TDM DANS LES UNITES NEONATOLOGIE ET SOINS INTENSIFS DE PEDIATRIE AUX HUG 68
5.1 Introduction et objectif 68
5.2 Méthode 68
5.3 Résultats 69
5.3.1 Médicaments monitorés dans le service de néonatologie et soins intensifs pédiatriques .. 69
5.3.2 Outils de soutien au personnel médico-soignant 70
5.3.3 Description du processus 73
5.4 Discussion 77
5.5 Conclusion 80

6 EXPLORATION DU RAISONNEMENT ET DES DECISIONS DES MEDECINS AUTOUR DU TDM DANS LES UNITES NEONATOLOGIE ET SOINS INTENSIFS DE PEDIATRIE AUX HUG 81
6.1 Introduction et objectif 81
6.2 Méthode 81
6.3 Résultats 82
6.3.1 Cas gentamicine 82
6.3.2 Cas vancomycine 84
6.3.3 Utilisation des taux sanguins 86
6.3.4 Questions générales 87
6.4 Discussion 88
6.5 Conclusion 92

7 ETUDE RETROSPECTIVE SUR LE TDM DANS LES UNITES NEONATOLOGIE ET SOINS INTENSIFS DE PEDIATRIE AUX HUG 93
7.1 Introduction et objectif 93
7.2 Méthode 93
7.3 Résultats pour la gentamicine 96
7.3.1 Population 96
7.3.2 Traitement 97
7.3.3 TDM de la gentamicine 100

7.3.4 Coûts des traitements selon le schéma de posologie 109
7.4 Résultats pour la vancomycine 109
7.4.1 Population 109
7.4.2 Traitement 110
7.4.3 TDM de la vancomycine 111
7.5 Résultats pour le phénobarbital 116
7.5.1 Population et traitement 116
7.5.2 TDM du phénobarbital 117
7.6 Aspects procéduraux 119
7.6.1 Délai entre le prélèvement et la communication du résultat 119
7.6.2 Volume de sang prélevé 120
7.7 Discussion 120
7.7.1 Gentamicine 120
7.7.2 Vancomycine 124
7.7.3 Phénobarbital 126
7.7.4 Aspect procéduraux 126
7.7.5 Limitations 128
7.8 Conclusion 128

8 OPTIMISATION DU TDM CHEZ LES NOUVEAU-NES DANS LES UNITES NEONATOLOGIE ET SOINS INTENSIFS DE PEDIATRIE 130
8.1 Introduction et objectif 130
8.2 Méthode 130
8.2.1 Elaboration des nouvelles recommandations 130
8.2.2 Mise en place des nouvelles recommandations 131
8.2.3 Enquête de satisfaction 131
8.3 Résultats 132
8.3.1 Elaboration des nouvelles recommandations 132
8.3.2 Mise en place des nouvelles recommandations 133
8.3.3 Enquête de satisfaction 135
8.4 Discussion 137
8.5 Conclusions 140

9 CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 141

10 REFERENCES 144

11 ANNEXES 153

1 Introduction générale : le Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

1.1 Principes pharmacocinétiques

[Balant L & Mayer J, ASTRAL [1]]

1.1.1 Paramètres principaux de la pharmacocinétique

La pharmacocinétique décrit le devenir du médicament dans le corps depuis l'absorption jusqu'à l'élimination. Le rapport entre la concentration médicamenteuse dans le sang et les autres tissus et liquides, y compris le site d'action, est constant, une fois l'équilibre de distribution atteint. Pour cette raison, le comportement dans l'organisme d'une molécule administrée est décrit à partir des concentrations observées dans le sang. Cette description se fait à l'aide de différents paramètres cinétiques. La figure 1.1 montre la courbe de la concentration sérique d'un médicament après administration *per os.* Elle peut être décrite par trois paramètres : la **concentration maximale** (**C_{max}**), le moment où cette dernière est atteinte (**t_{max}**) et **l'aire sous la courbe** (**AUC**). Ces trois paramètres dépendent de l'étendue et de la vitesse de l'absorption du médicament qui sont fonctions des propriétés physico-chimique de la molécule, de la formulation galénique du médicament, de sa voie d'administration et de l'effet de premier passage hépatique. Ces trois paramètres sont également influencés par l'état clinique du patient (fonction rénale, mets d'autres exemples). Le rapport entre l'AUC et la dose est constant lorsque la cinétique est linéaire.

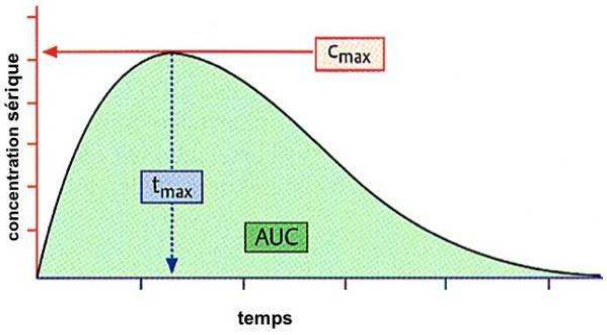


Figure 1.1 : Courbe de la concentration sérique d'un médicament après administration *per os*
C_{max} = concentration maximale, T_{max} = temps où C_{max} est atteint, AUC = aire sous la courbe

La **biodisponibilité** (**F**) décrit la proportion du médicament qui atteint la circulation systémique en tant que substance intacte. Elle détermine la dose efficace (et toxique), de même que la quantité du médicament dans le sang détermine la quantité qui arrive au site d'action. Lors d'une administration directement dans la circulation systémique (principalement par voie intraveineuse), F est complet (= 1 respectivement 100%). Lors d'un autre mode d'administration, il est possible que le médicament ne puisse que partiellement traverser les barrières biologiques entre le site d'application et la circulation systémique et F est alors compris entre 0 et 1. Cela peut être lié soit à ses caractéristiques physico-

chimiques, soit à la présence de transporteurs par exemple dans la paroi intestinale qui re-transportent la molécule vers la lumière intestinale, soit parce que la substance est métabolisée avant d'arriver dans la circulation systémique. Ceci arrive surtout lors du premier passage hépatique en cas d'administration *per os* (= effet de premier passage). Mathématiquement, la biodisponibilité relative est le rapport entre l'AUC obtenue après administration par la voie en question et l'AUC après injection en iv. F peut changer considérablement dans certaines conditions cliniques par exemple en cas d'hépatopathie.

Une fois dans la circulation systémique, le médicament se distribue dans le corps en fonction de ses propriétés physico-chimiques et / ou de l'affinité pour des protéines ou structures biologiques spécifiques. Quand la phase de distribution est terminée, le rapport entre la quantité de médicament dans le corps et la concentration sanguine reste stable.
Pour de nombreux médicaments, une grande proportion s'associe à des protéines dans le sang (principalement l'albumine et le α_1-acide-glycoprotéines). Seule la molécule non liée peut exercer un effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) et c'est aussi uniquement la molécule libre qui peut être métabolisée ou excrétée, donc éliminée. Pour cette raison, il est important de connaître la **fraction libre** ($\mathbf{f_u}$) d'un médicament que beaucoup de conditions cliniques peuvent influencer.

Le **volume de distribution** ($\mathbf{V_d}$) est le volume virtuel dans lequel la substance se distribue en supposant qu'il n'y ait qu'un seul compartiment (cf. 1.1.2 ci-dessous). Le V_d est alors la dose divisée par la concentration initiale (C_0). La C_0 est la concentration qui serait mesurée dans le sang après une injection intraveineuse en bolus, si la substance était toute de suite distribuée de façon homogène dans le sang. Le V_d est normalement exprimé en L et peut être identique au volume de plasma, de liquide extracellulaire ou encore au volume de liquide corporel total. Pourtant, dans la majorité des cas, il s'agit d'un volume fictif qui peut dépasser largement le volume total du corps. Cela signifie que la substance s'accumule dans un tissu spécifique. L'importance clinique du volume de distribution est son influence importante sur la concentration sérique et sur la demi-vie du médicament : plus grand est le volume de distribution, plus petit sera la concentration sérique et plus longue sera la demi-vie. Souvent, le volume de distribution est exprimé de manière relative au poids corporel, soit en L/kg.
Dès l'absorption du médicament, son élimination commence. Le médicament peut être métabolisé et éliminé sous forme de métabolite ou sous forme inchangée. La **clairance systémique** (**Cl**) décrit quantitativement la vitesse d'élimination d'un médicament de l'organisme. Elle est normalement exprimée en mL/min, c'est-à-dire qu'elle décrit le volume « épuré » du médicament par unité de temps. Pour la plupart des médicaments, elle est indépendante de la dose administrée, de la concentration sérique et du temps. Par contre elle dépend de l'état clinique du patient, c'est-à-dire de la fonction des organes éliminateurs, principalement le foie et les reins. Parfois, la clairance est exprimée de manière relative au poids corporel, soit en mL/min/kg. La **concentration sérique à l'équilibre** ($\mathbf{C_{ss}}$) est inversement proportionnelle à la clairance. Lors d'administrations répétées, l'état d'équilibre, le *steady-state*, est la phase durant laquelle le débit de la dose et l'élimination sont en équilibre et la phase d'accumulation est terminée (figure 1.2).

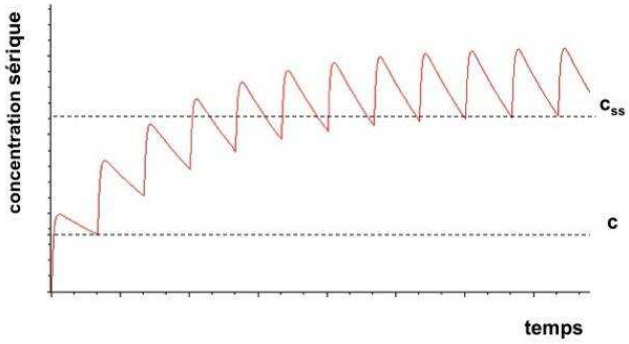


Figure 1.2 : Courbe de la concentration sérique après administration réitérée
C_{ss} = concentration à l'équilibre, C = concentration après une administration

Le **temps de demi-vie** ($t_{1/2}$) indique le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de moitié. Elle dépend du V_d et de la clairance. Elle a trois applications pratiques qui sont les suivantes :

1. Le temps durant lequel le médicament peut exercer un effet pharmacologique après l'administration est normalement considéré comme environ 4 à 5 fois le $t_{1/2}$. En effet, après 5 $t_{1/2}$, 97% du médicament est éliminé et l'élimination est complète (> 99%) après 7 $t_{1/2}$.
2. La durée jusqu'à l'obtention d'un équilibre lors d'administrations répétées est également de 4 à 5 fois le $t_{1/2}$ (après 4 $t_{1/2}$ > 90% de la C_{ss} est atteinte).
3. L'accumulation du médicament en cas d'administration répétée est corrélée au $t_{1/2}$, c'est-à-dire qu'elle dépend du rapport entre l'intervalle de temps entre deux administrations et le $t_{1/2}$. Si l'intervalle divisé par $t_{1/2}$ est supérieur à trois, la concentration plasmatique sera quasiment identique à celle obtenue après l'administration d'une dose unique. En présence d'un rapport intervalle/$t_{1/2}$ de 0.3, la C_{ss} sera environ cinq fois plus élevée que la concentration après une dose unique.

Le $t_{1/2}$ peut être estimé à partir de deux concentrations sériques (EQ 1.1).

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \times \Delta temps}{\ln C_1 - \ln C_2}$$

EQ 1.1 : Estimation de la demi-vie à partir de deux concentrations sériques
C_1 = concentration plasmatique mesurée au moment t_1, C_2 = concentration plasmatique mesurée au moment t_2, Δtemps = différence de temps entre t_1 et t_2

Les paramètres décrits ci-dessus sont les paramètres de base pour modifier la posologie chez un patient donné afin d'obtenir l'effet souhaité en fonction de son état clinique et d'éviter des effets indésirables concentration-dépendants.

1.1.2 Modèles pharmacocinétiques

Les **modèles pharmacocinétiques** réduisent l'information obtenue lors d'une expérience (avec un suivi étroit de la concentration sérique) à un nombre limité de paramètres pharmacocinétiques. Ils permettent de faire des prédictions pharmacocinétiques chez un patient donné sur la base d'un nombre limité de concentrations sériques mesurées. Il existe différents modèles pharmacocinétiques. Le modèle compartimental correspond à une description imaginée de la réalité, décrivant le corps comme étant construit d'un ou plusieurs compartiments. Le compartiment est une entité fictive de l'ensemble des tissus dans lesquels une molécule donnée se comporte de manière uniforme. Le compartiment central comprend la circulation sanguine et les organes avec une perfusion importante. Dans le cas le plus simple, lorsque le médicament est en équilibre très rapide entre le sang et les tissus, on dit qu'il se comporte selon un modèle à un compartiment ou monocompartimental. Mathématiquement, le modèle monocompartimental est décrit par l'EQ 1.2. Pour la modélisation, la courbe de concentration sérique est présentée sous la forme d'un graphique semi-logarithmique (figure 1.3). Sur le graphique, la pente de la droite de régression est la **constante d'élimination** ($\mathbf{k_{el}}$) négative, et l'ordonnée à l'origine est la concentration au début de la phase d'élimination, c'est-à-dire C_0. Elle permet de calculer la demi-vie (EQ 1.3). A partir de la dose et C_0, le V_d peut être calculé (EQ 1.4). La relation entre k_{el}, V_d et Cl est décrite dans l'EQ 1.5. L'AUC peut aussi être calculée à l'aide de C_0 et de k_{el} (EQ 1.6).

$C = C_0 \times e^{-k_{el} \times t}$	**EQ 1.2 : Concentration sérique au moment t après injection iv, modèle monocompartimental**
$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_{el}}$	**EQ 1.3 : Relation entre la constante d'élimination et le temps de demi-vie**
$V_d = \frac{Dose}{C_0}$	**EQ 1.4 : Relation entre le volume de distribution, la dose et la concentration initiale dans le modèle monocompartimental, injection iv bolus**
$k_{el} = \frac{Cl}{V_d}$	**EQ 1.5 : Relation entre la constante d'élimination, la clairance et le volume de distribution**
$AUC = \frac{C_0}{k_{el}}$	**EQ 1.6 : Relation entre l'AUC, la concentration initiale et la constante d'élimination dans le modèle monocompartimental, injection en iv**
$C = A \times e^{-\alpha \times t} + B \times e^{-\beta \times t}$	**EQ 1.7 : Concentration sérique au moment t après injection en iv, modèle bicompartimental**

Si l'équilibre entre le sang et les tissus n'est pas immédiat, le modèle doit comporter un ou plusieurs compartiments périphériques et il s'agit d'un modèle multicompartimental. La distribution d'un médicament dans un seul compartiment est plutôt rare et il y a fréquemment deux ou trois compartiments. Le modèle à deux compartiments se présente sous la forme d'une courbe biphasique dans un graphique semi-logarithmique (figure 1.3). Il est décrit par l'EQ 1.7.

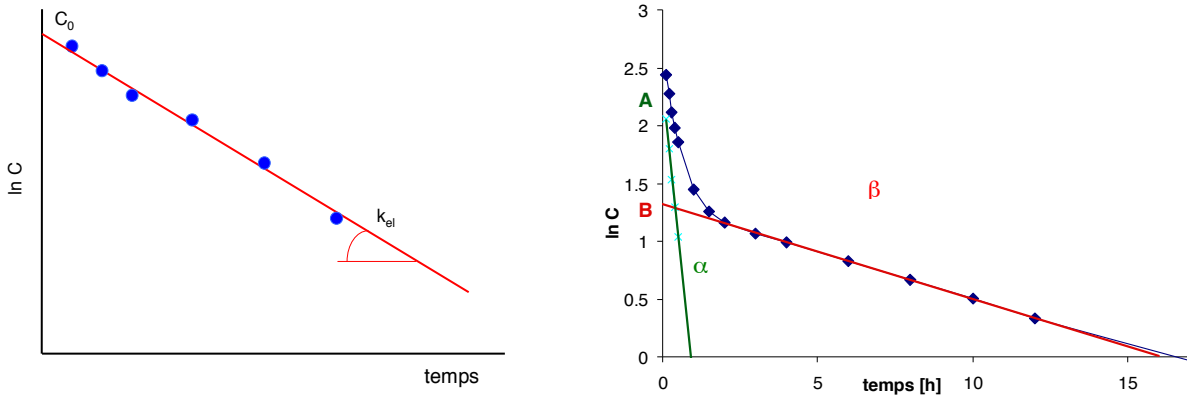


Figure 1.3 : **Modèle monocompartimental (à gauche) et modèle à deux compartiments (à droite)**
Graphe semi-logarithmique de la concentration sérique après injection iv bolus d'une molécule dont la cinétique est décrite avec un modèle monocompartimental ou avec un modèle à deux compartiments
k_{el} = constante d'élimination, C_0 = concentration initiale

Les deux phases cinétiques – la phase α et la phase β – correspondent à la phase de distribution et à la phase d'élimination. Elles sont décrites par leurs intersections avec l'axe y du graphe semi-logarithmique et les deux constantes α et β. β est l'équivalent de la constante d'élimination du modèle monocompartimental, mais elle est composée des constantes décrivant l'échange entre le compartiment central et périphérique et la constante d'élimination du compartiment central.
Ces modèles peuvent également être développés pour décrire l'administration *per os*.

1.1.3 Cinétique non linéaire

Les modèles décrits précédemment sont applicables lorsqu'une molécule se comporte selon une cinétique linéaire, ce qui est le cas pour la plupart des médicaments à doses thérapeutiques. Une cinétique non-linéaire est observée lors d'un processus cinétique saturable qui peut se situer dans la phase d'absorption, de distribution, de métabolisation ou d'élimination. Un processus est saturable s'il existe un facteur limitant, par exemple la quantité de transporteurs en cas de transport transmembranaire actif ou la quantité d'enzymes dans le métabolisme. Les paramètres pharmacocinétiques, surtout la clairance, changent alors en fonction de la concentration et du temps. En pratique, cela signifie qu'avec une augmentation de la dose, la concentration sérique et l'AUC augmentent d'une manière non proportionnelle (p. ex. phénytoïne à dose thérapeutique, acide acétylsalicique à dose toxique). En présence d'une saturation de la métabolisation (comme dans le cas de la phénytoïne), l'équation de Michaelis-Menten décrit le mieux cette cinétique. Les paramètres clés de cette équation sont la **vitesse maximale** à laquelle la métabolisation peut avoir lieu ($\mathbf{V_{max}}$), et la **constante de Michaelis-Menten** ($\mathbf{k_M}$). k_M décrit l'affinité de la molécule pour les enzymes de métabolisation, alors que V_{max} caractérise l'activité des enzymes. Les deux paramètres permettent de prédire l'évolution des concentrations sériques dans le temps et de modifier le traitement en fonction.

1.2 Intérêt et définitions du Therapeutic Drug Monitoring

Il y a des situations cliniques dans lesquelles il peut être souhaitable d'effectuer le dosage sanguin d'un médicament (tableau 1.1). Ce dosage s'inscrit généralement dans le cadre d'une adaptation posologique et d'une individualisation de traitement. Cette activité est appelé "Therapeutic Drug Monitoring" (TDM).

Situation	Objectif	Exemple
Réponse insuffisante au traitement	Distinction entre : a) Résistance thérapeutique b) Exposition insuffisante c) Mauvaise adhésion thérapeutique*	a) Crise d'épilepsie malgré un traitement donnant des taux plasmatiques généralement suffisants b) Crise d'épilepsie en présence d'un taux trop bas lié à une mauvaise absorption ou à une interaction pharmacocinétique c) Crise d'épilepsie suite à une prise inadéquate (oublis volontaires ou non)
Suspicion de toxicité	a) Confirmer le diagnostic d'intoxication et adapter la posologie (au besoin) b) Envisager les mesures adéquates pour traiter une intoxication	a) Survenue de tremblements chez un patient sous lithium b) Ingestion de grande quantité de paracétamol (p. ex. tentamen): évaluation du besoin de continuer l'administration de N-acétylcystéine
Manifestations cliniques ambiguës	Distinction entre une réponse insuffisante et un effet toxique	Crise d'épilepsie lors d'un traitement par la phénytoïne
Dysfonction d'un organe	Prévenir les effets indésirables / toxiques sur accumulation médicamenteuse en adaptant la posologie	Adaptation de la digoxine en cas d'insuffisance rénale aiguë ou péjorée
Interaction médicamenteuse	a) Détection d'une interaction b) Prévenir les conséquences en adaptant la posologie	a) Surveillance post-marketing b) Suivi des antirétroviraux chez des patients VIH après introduction de rifampicine
Individualisation du traitement	Adaptation de la posologie en fonction des concentrations en cas de grande variabilité interindividuelle, d'une marge thérapeutique étroite et en l'absence de moyen de contrôler l'effet du médicament	Adaptation des doses et de l'intervalle d'administration des aminoglycosides chez des patients en soins intensifs Suivi des concentrations de tacrolimus chez les patients greffés
Recherche clinique	Déterminer le profil pharmacocinétique et la relation dose-concentration-réponse	Développement d'un nouveau médicament

Tableau 1.1 : Situations cliniques motivant un dosage sanguin d'un médicament

Tableau adapté selon [2].

* De manière générale, le dosage de la concentration sanguine a une faible sensibilité pour la non adhésion au traitement (bien qu'il puisse la faire suspecter); une prise avant l'analyse ou une prise irrégulière peut amener sur une mauvaise piste (p.ex. dose trop faible, interaction, mauvaise absorption). Elle ne peut pas livrer des informations sur l'habitude de la prise médicamenteuse.

Pour que le TDM ait un sens, le médicament doit remplir un certain nombre de critères [3]:

- La relation concentration - effet pharmacologique (thérapeutique ou toxique) est meilleure que la relation dose - effet.
- La variabilité de la relation dose - concentration plasmatique est grande d'un patient à l'autre mais faible chez un même patient.
- Le médicament a une marge thérapeutique étroite.
- L'effet est difficilement mesurable autrement.
- Il existe une méthode rapide et fiable d'analyse.

Le premier et le deuxième point de la liste sous-entendent que les connaissances pharmacocinétique et pharmacodynamique du médicament sont suffisantes, y compris dans la sous-population concernée.

La marge thérapeutique est un concept important du TDM. Elle est à comprendre comme la marge des concentrations plasmatiques qui est associée à un *degré élevé d'efficacité* thérapeutique et un *risque bas de toxicité* chez *la majorité* des patients. La marge thérapeutique est un concept de *probabilité* et non pas absolu. Les limites de la marge ne sont pas des frontières au-delà desquelles la toxicité commence, respectivement l'effet thérapeutique est absent, et les valeurs à l'intérieur de la marge ne sont pas toutes équivalentes. La marge thérapeutique est définie par des études cliniques dans la population de patients à traiter [4]. On parle d'une marge thérapeutique étroite, si les deux limites sont proches.

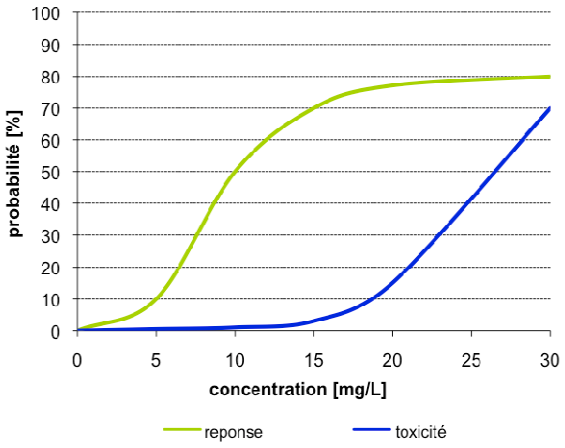


Figure 1.4 : Probabilité de la réponse thérapeutique et de la toxicité en fonction des concentrations plasmatiques d'un médicament donné

La figure 1.4 montre la probabilité d'efficacité et de toxicité pour un médicament donné : si les concentrations plasmatiques sont basses, le risque de toxicité est très faible, mais la probabilité que le patient réponde au traitement l'est également. Si les concentrations augmentent, la probabilité d'une réponse thérapeutique augmente rapidement alors que le risque de toxicité reste encore bas. Dans cet exemple, à 20 mg/L on s'approche du plafond de l'effet thérapeutique ; au-delà de cette concentration, ce n'est que le risque de toxicité qui continue d'augmenter. Pour ce médicament donné, la marge thérapeutique pourrait être définie par une limite inférieure de 10 mg/L et une limite supérieure de 17 mg/L

(probabilité de réponse thérapeutique entre 50 et 80%, probabilité de toxicité inférieure à 10%). Certains patients particuliers pourraient pourtant présenter des signes de toxicité déjà à 17 mg/L, alors que d'autres pourraient supporter une concentration de 30 mg/L. Idéalement, la marge thérapeutique devrait être définie pour chaque population (p.ex. les patients âgés, les enfants, les insuffisants cardiaques, etc.) et chaque indication. A partir de la marge thérapeutique de référence, le médecin en charge du patient essayera de trouver la marge thérapeutique individuelle, c'est-à-dire, les concentrations auxquelles son patient répond bien au traitement (p.ex. absence de crise d'épilepsie) sans montrer de signes de toxicité.

En résumé, le TDM peut être défini comme l'individualisation du traitement médicamenteux basé à la fois sur la situation clinique du patient et sur les concentrations sanguines du médicament. Son but est d'améliorer la réalisation de l'objectif thérapeutique pour le patient : améliorer la réponse thérapeutique et diminuer les effets toxiques.
Sur l'ensemble des médicaments commercialisés, seule une petite partie présente un intérêt d'être suivis par TDM. Exemples [5]:

- Anti-infectieux : les aminoglycosides font souvent l'objet d'un TDM de routine, alors que pour d'autres anti-infectieux (p.ex. les antituberculeux), il n'est indiqué que dans des situations très spécifiques.
- Psychotropes et antiépileptiques: le lithium était le premier médicament à être dosé dans le sang, et un contrôle régulier est toujours recommandé ; les antiépileptiques (sauf la phénytoïne) sont surtout dosés dans des situations cliniques particulières.
- Immunosuppresseurs : un TDM de routine est recommandé pour la cyclosporine, le tacrolimus, le sirolimus et l'évérolimus.
- Médicaments cardiovasculaires : l'amiodarone, la lidocaïne, le flecaïnide et la digoxine font l'objet d'un TDM dans de nombreux cas spécifiques.
- Le méthotrexate fait l'objet d'un TDM lors de traitements à haute dose dans un contexte oncologique (indication d'un sauvetage à l'acide folinique).

1.3 Individualisation du traitement médicamenteux à l'aide du TDM

Le TDM représente une stratégie d'individualisation du traitement basée sur la pharmacocinétique et appartient aux stratégies thérapeutiques de contrôle adaptif par feedback [6]. La figure 1.5 illustre le déroulement.
Le schéma de posologie initiale est choisi en fonction des caractéristiques spécifiques du patient, du but thérapeutique et de la concentration sanguine cible. Les concentrations sont mesurées et comparées avec les concentrations attendues. Le schéma posologique est alors adapté en cas de besoin, en considérant toujours l'état clinique et la réponse du patient.
Il existe différentes approches pour adapter le schéma thérapeutique en fonction des concentrations mesurées : les nomogrammes et algorithmes, des approches mathématiques et des approches bayésiennes.

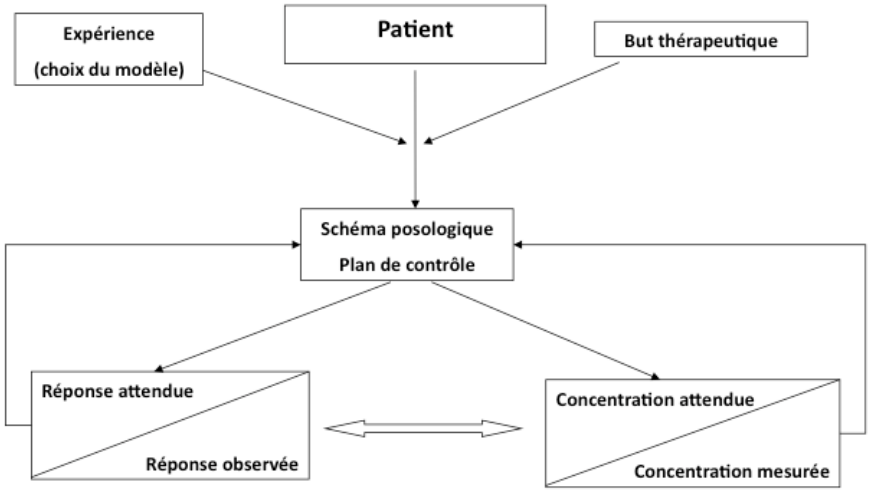


Figure 1.5 : Schéma du contrôle adaptif du TDM
Version adaptée du schéma présenté par Rodman [6].

1.3.1 Nomogrammes et algorithmes

Des nomogrammes et des algorithmes posologiques ont été développés pour différents médicaments. Ils permettent une adaptation facile et ne demandent généralement qu'un dosage. A titre d'exemple, il y a l'"orbit graph" pour la phénytoïne [7] ou le nomogramme de Hartford [7, 8] pour les aminoglycosides en uniquotidien (figure 1.6). Les nomogrammes et algorithmes ont l'avantage d'être faciles à utiliser et ne nécessitent pas de calcul des paramètres cinétiques, ni d'utiliser un ordinateur. Par contre il faut s'assurer que le nomogramme ou l'algorithme a été validé dans une population correspondant au patient et à son état clinique.

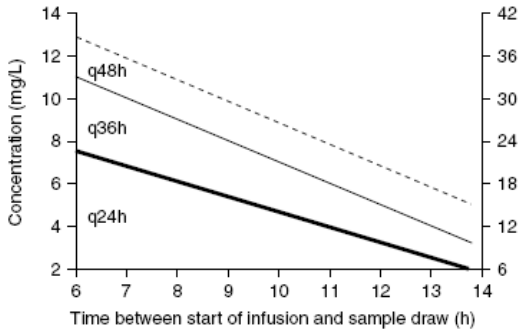


Figure 1.6 : Nomogramme de l'hôpital de Hartford, Connecticut, USA, pour l'utilisation des aminoglycosides en uniquotidien [8]
La concentration sérique est mesurée 6 à 14 heures après l'administration. Si l'intersection heure-concentration tombe dans l'aire de q24h, le médicament est à administrer toutes les 24 heures, etc. L'axe de concentration à gauche est utilisé lors d'administration de gentamicine, tobramycine ou netilmicine avec une dose de 7 mg/kg, l'axe de droite lors d'administration d'amikacine ou d'isepamicine, avec une dose de 21 mg/kg.

1.3.2 Approches mathématiques

Parmi les approches mathématiques, la plus simple est l'ajustement linéaire (EQ 1.8):

$$Dose_{nouvelle} = \frac{Dose_{ancienne} \times Concentration_{ciblée}}{Concentration_{mesurée}}$$ **EQ 1.8 : Ajustement linéaire**

Cette méthode peut en principe être appliquée pour tout médicament ayant une cinétique linaire à condition que la dose et l'intervalle soient constants, que l'état d'équilibre soit atteint et qu'un seul taux (typiquement le résiduel) soit important pour l'effet du médicament. L'ajustement linéaire peut se faire sur la base d'un seul dosage. Avec cette méthode, seule la dose peut être adaptée, mais pas l'intervalle. Elle n'est pas applicable dans des situations où l'état physiologique évolue rapidement.
Un ajustement linéaire selon l'AUC a été proposé et évalué pour les aminoglycosides administrés en uniquotidien [8]. Dans ce cas, l'AUC est estimée à partir de la posologie et de deux concentrations mesurées après la première dose. Avec un intervalle de 24 heures, il n'y a pas d'accumulation ni de délai d'équilibration chez un patient avec une fonction rénale normale. La posologie est alors adaptée pour atteindre une AUC obtenue chez un patient standard selon une administration en doses multiples.
Des équations et des modèles pharmacocinétiques (cf. chapitre 1.1 ci-dessus) peuvent être utilisées pour adapter la posologie en fonction des paramètres cinétiques individuels du patient. Une des premières applications est la méthode des moindres carrés [6] : estimation des paramètres pharmacocinétiques à l'aide d'un modèle monocompartimental (EQ 1.2) et régression (non-) linéaire. Cette méthode est très répandue pour les aminoglycosides et a été décrite par Sawchuk et Zaske [9]. Il faut disposer d'au moins trois concentrations mesurées, normalement dans un intervalle. Les détails précis de l'administration (durée de perfusion, heure d'administration et du prélèvement) doivent être connus. La première étape est l'estimation des paramètres initiaux, C_0 et k_{el}, (figure 1.3, p. 5). L'estimation peut se faire par régression linéaire (uniquement en cas de modèle monocompartimental) ou non linéaire (moindres carrés pondérés), méthode qui est à privilégier. La pondération est importante parce que l'erreur dans les valeurs mesurées n'est pas constante et la fiabilité des valeurs dans les extrêmes de la marge validée est moins bonne. C_0 et k_{el} sont introduits dans l'équation du modèle pour calculer les concentrations attendues. Les paramètres initiaux (C_0 et k_{el}) sont ensuite ajustés jusqu'à ce que les concentrations prédites par le modèle correspondent au mieux aux concentrations mesurées. Après ajustement du modèle, le volume de distribution (V_d) et la clairance (Cl) sont calculés. La nouvelle dose et l'intervalle sont finalement calculés sur la base des concentrations cibles et de la durée de perfusion. La méthode a l'inconvénient de demander beaucoup de prélèvements et elle n'utilise que l'information obtenue lors d'un intervalle. D'autres modèles pharmacocinétiques peuvent aussi être utilisées et, dans ce cas, un point par paramètre est en principe nécessaire. Une utilisation avec moins de points est toutefois possible. Dans ce cas, un paramètre est fixé à une valeur supposée ou une relation entre les deux valeurs est définie, mais cette approche peut comporter une certaine variabilité du paramètre fixé et une précision parfois trop optimiste de la concentration mesurée.

L'utilisation d'un ou deux points ne permet pas de validation statistique et les concentrations mesurées sont interprétées comme des valeurs vraies.
L'estimation des paramètres est – en pratique clinique - souvent faite qu'à partir des deux valeurs et sans pondération des concentrations, ce qui a l'avantage de permettre un calcul simple (calculatrice).

1.3.3 Approches bayésiennes

Les approches bayésiennes combinent des données de la population aux données de l'individu. La théorie bayésienne dit qu'avant d'avoir mesuré des concentrations, il y a une probabilité *a priori* que les paramètres pharmacocinétiques de l'individu aient une valeur spécifique. Cette probabilité est basée sur des observations dans la population à laquelle le patient appartient. L'introduction des concentrations mesurées dans le modèle pharmacocinétique change cette probabilité (probabilité *a posteriori*). Plus il y a de valeurs mesurées, plus les valeurs de l'individu ont une influence sur l'estimation des paramètres par rapport aux données de la population [6, 10]. Toutes les méthodes bayésiennes demandent l'utilisation de logiciels spécifiques.
La méthode bayésienne MAP (maximum *a posteriori*) estime les paramètres pharmacocinétiques selon la méthode des moindres carrés pondérés, mais en y ajoutant des données de population. La méthode bayésienne MAP est avantageuse parce qu'elle permet de faire une adaptation basée sur une concentration plasmatique du patient et parce qu'elle prend en compte des concentrations mesurées pendant un intervalle préalable. De plus, des covariables comme la créatinine sérique peuvent être intégrées pour optimiser la prédictibilité [8]. Cette méthode nécessite l'identification correcte de la population et l'existence de données solides sur elle. En effet, les paramètres pharmacocinétiques obtenus et le schéma de posologie recommandé par la suite peuvent être considérablement différents en fonction du modèle de population choisi, comme illustré par un rapport du programme danois d'assurance qualité du monitoring thérapeutique [11]. Une limitation de cette méthode est la considération d'une distribution normale ou log-normale des paramètres, ce qui n'est pas toujours correct (p. ex. : présence de métaboliseurs rapides et lents dans une même population, changement du V_d chez un patient en fonction de son état clinique) [10].
Les méthodes bayésiennes non paramétriques peuvent être utilisées avec une distribution des paramètres qui n'est pas normale ou log-normale. Elles estiment la distribution des paramètres eux-mêmes et on obtient des distributions discrètes, non continues. Chaque série de paramètres est estimée avec sa probabilité. Ceci permet de faire des prédictions multiples des concentrations sériques, pondérées par leur probabilité, en fonction d'un régime thérapeutique spécifique. Le régime optimal est alors trouvé en minimisant le moindre carré pondéré des déviations entre la concentration prédite et ciblée. Ces méthodes permettent encore un meilleur suivi de la pharmacocinétique individuelle, surtout chez des patients avec un traitement à longue durée et dans un état instable. En plus, des régimes thérapeutiques individuels sont obtenus directement [8, 10].
Enfin, des modèles associant la pharmacodynamique et la pharmacocinétique sont également décrits, surtout pour les antibiotiques.
Il existe divers logiciels commerciaux ou gratuits pour estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels. La grande majorité utilise la méthode de Sawchuk et Zaske et / ou la méthode MAP bayé-

sienne. Certains fournissent déjà des modèles de populations pour des médicaments habituels comme les aminoglycosides, la vancomycine, la digoxine, etc. (y compris pour les nouveau-nés). Le logiciel USC*PACK du laboratoire de pharmacocinétique appliqué de l'Université de Californie du Sud est probablement un des plus utilisés. Celui-ci contient également des méthodes bayésiennes non paramétriques et des modèles pour simuler des aspects pharmacodynamiques.

1.4 Processus du TDM

La décision d'individualiser le traitement à partir d'un dosage de médicament n'a de sens que si des données correctes sont obtenues lors du TDM. Ceci ne dépend pas uniquement de l'analyse et du laboratoire, mais aussi des étapes préalables. Le TDM doit se concevoir comme un processus et pour ceci le concept du Total Testing Process (TTP) est utile. Il se réfère à tous les aspects d'un examen de laboratoire, commençant avec le questionnement clinique et finissant avec l'impact sur la prise en charge du patient. Barr [12] a appliqué le TTP sur le TDM et l'a réparti en quatre phases : la phase pré-analytique, la phase analytique, la phase post-analytique et l'environnement régulateur. Le TTP permet de décrire les différentes étapes de chaque phase et d'identifier les erreurs et problèmes potentiels qui peuvent survenir à chaque étape, dans le but d'améliorer le processus. La figure 1.7 illustre le TTP appliqué au TDM [12]. Le terme « environnement régulateur » (lois et standards professionnels) est remplacé dans ce texte par le terme « environnement institutionnel ». L'institution est généralement soumise à la régulation et à des standards professionnels et définit le cadre dans lequel le TDM est réalisé en l'influençant ainsi à toutes les étapes.

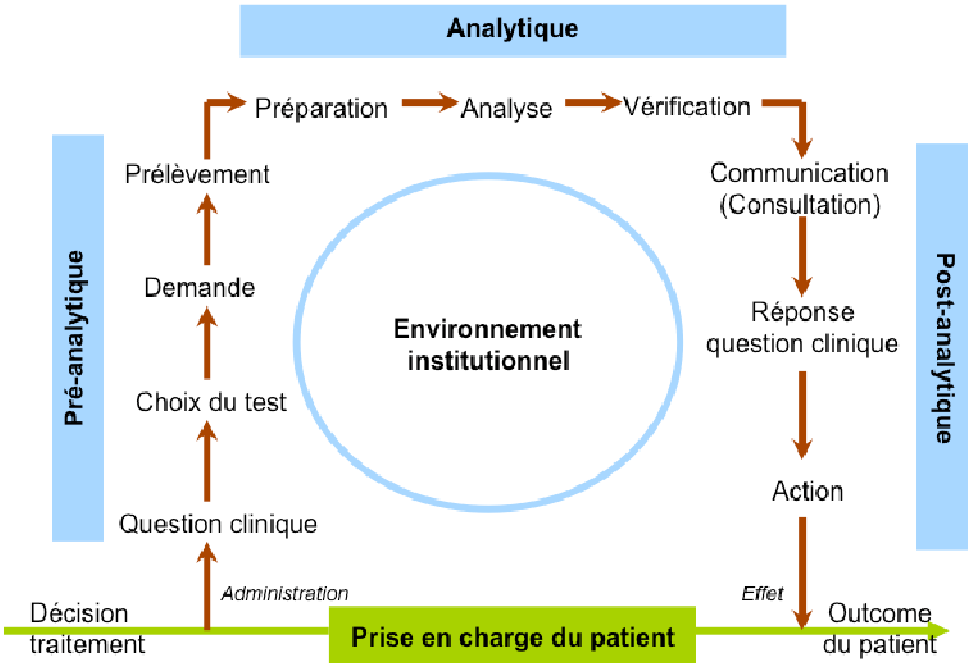


Figure 1.7 : Illustration du processus du TDM
Image adaptée du schéma de Barr [12].

1.4.1 Phase pré-analytique

La phase pré-analytique est précédée par la décision de la thérapie médicamenteuse, le régime thérapeutique et l'administration du médicament. Elle se termine avec le transport de l'échantillon. La justification du TDM tient toujours à **la question clinique** et à l'objectif (tableau 1.1, p. 6), et parfois une autre approche est préférable à la prise en charge du patient (p. ex.: utilisation d'un système électronique de monitoring pour le suivi de l'adhésion thérapeutique, comme le *Medication Event Monitoring System* ou MEMS®). Avant de demander un dosage, il est alors nécessaire de se demander quelle est la probabilité du patient d'être dans une situation clinique où le TDM peut apporter une plus-value au traitement, respectivement, d'avoir besoin d'une adaptation du régime thérapeutique ("pre-test probability"). La réponse définit l'indication du TDM [12, 13]. Exemples :

- En cas de réponse thérapeutique insuffisante. Quelle est la probabilité que l'exposition soit insuffisante ? Y a-t-il d'autres raisons pouvant expliquer une exposition insuffisante (p.ex. switch IV – PO sans adaptation de la dose à la biodisponibilité) ?
- La durée du traitement est-elle suffisamment longue pour que le résultat du dosage puisse influencer le traitement (p.ex. traitement d'antibiotique de courte durée vs de longue durée) ?
- En cas de changement de la fonction rénale, quelle est la probabilité que ce changement influence la concentration sérique du médicament et que cela ait un impact indésirable sur le patient ?

Si le TDM est indiqué, il faut décider **quel(s) test(s)** apporte(nt) une bonne information. Dans le sang, les médicaments sont présents sous une forme libre et une forme liée aux protéines sériques. L'effet du médicament (thérapeutique et toxique) est essentiellement produit par la forme libre qui peut diffuser dans les tissus et les cellules et atteindre la cible pharmacologique. Les méthodes analytiques mesurent généralement la concentration sérique totale. La mesure de la fraction libre peut être utile pour des médicaments ayant une forte liaison protéique (> 80%) et chez des patients qui

- présentent une maladie ou un état physiologique associé à une altération de la liaison protéique (p.ex. grossesse, hyperbilirubinémie chez un nouveau-né) ;
- ont débuté un traitement par un médicament pouvant causer le déplacement de la liaison protéique d'un autre médicament (p.ex. la phénytoïne et l'acide valproïque) ;
- présentent une réponse thérapeutique inattendue à une concentration sérique totale normale.

La fraction libre peut être mesurée directement ou estimée. L'estimation se fait sur la base de la concentration totale et de nomogrammes, sur la base d'équations ou des connaissances de la direction et du degré probable de l'altération (données de la littérature). La connaissance de la fraction libre peut être utile entre autres pour la phénytoïne, l'acide valproïque, la carbamazepine, la quinidine, l'acide mycophénolique, la ciclosporine mais aussi pour la digoxine (cas particulier, cf. chapitre 2.7, p. 56) [3, 14, 15].

La métabolisation de certains médicaments conduit à un métabolite actif, et son dosage peut être utile voir même plus approprié. Par exemples, la primidone est métabolisée partiellement en phénobarbital, qui a une demi-vie plus longue que la substance-mère (dont il induit en plus le métabolisme). Ce métabolite représente la substance active lors d'une thérapie prolongée et le dosage sanguin de phénobarbital est alors généralement plus pertinent que celui de la primidone [16]. La caféine est un méta-

bolite de la théophylline chez le nouveau-né ; le dosage des deux substances est recommandé dans ce cas [3].

La **demande d'analyse**, informatisée ou manuscrite, récolte souvent des informations sur le patient, le prélèvement et le traitement. Ces informations sont très utiles voire indispensables pour interpréter correctement le résultat et répondre au questionnement clinique (tableau 1.2). L'étendue de l'information demandée dépend essentiellement de l'organisation du TDM dans l'institution. La forme de la demande d'analyse peut influencer (et optimiser) tout le processus : la nécessité de déclarer l'indication peut par exemple réduire le nombre de dosages non indiqués [12, 17] .

Type	Information	Remarque
Données du patient	• nom • numéro d'identification, etc. • date de naissance	Identification obligatoire
	• poids • taille • fonction organique perturbée • diagnostic • créatinine (ou clearance rénale) • co-médications	• peuvent expliquer des concentrations plasmatiques inattendues et / ou des paramètres pharmacocinétiques altérés • nécessaires pour l'adaptation posologique / si approche bayésienne
Données sur l'échantillon	• nature de l'échantillon	traitement et analyse correcte de l'échantillon
Données du traitement	• date du début du traitement / dernier changement de la posologie • moment de la dernière administration • posologie et intervalle • voie d'administration • durée de perfusion si iv • date et heure du prélèvement • indication du traitement • indication du dosage	• obligatoire pour une interprétation correcte du résultat • obligatoire pour l'estimation des paramètres pharmacocinétiques

Tableau 1.2 : Informations obligatoires et supplémentaires lors d'une demande de TDM [2, 12, 18]

L'exactitude des information sur les heures d'administration et de prélèvement, la durée de perfusion etc. influence la prédictibilité des méthodes pour déterminer la pharmacocinétique et le régime thérapeutique du médicament pour le patient spécifique [19].

Le **prélèvement** sanguin pour un TDM est soumis à certaines contraintes, puisque la concentration du médicament dépend fortement du moment du prélèvement par rapport au début du traitement et la dernière administration, mais aussi de la voie d'administration et de la formulation galénique.

Dans la majorité des cas, le dosage sanguin se fait à l'état d'équilibre (c'est-à-dire quatre à cinq fois le temps de demi-vie après le début du traitement, respectivement après le dernier changement de la

posologie). Un dosage effectué trop tôt va sous-estimer la concentration à l'équilibre et peut conduire à de fausses conclusions. En présence de médicaments ayant une longue demi-vie (p.ex. le phénobarbital), un dosage avant l'état d'équilibre est pourtant parfois souhaitable pour exclure une toxicité chez des patients à risque (p.ex. fonction perturbée d'organes d'élimination) [2]. D'ailleurs, un prélèvement après la première dose est possible:

- Pour estimer la pharmacocinétique du patient et individualiser le traitement dès la deuxième dose (nécessite au moins deux concentrations ou l'utilisation d'une approche bayésienne).
- Après l'administration d'une dose de charge en cas de contrôle thérapeutique difficile.

Par rapport à l'intervalle posologique, le prélèvement est généralement fait durant la phase tardive de l'élimination pour obtenir le taux résiduel : typiquement avant l'administration de la prochaine dose. Pour certains médicaments, l'obtention d'une concentration à un autre moment est souhaitable parce que elle est mieux corrélée avec les effets thérapeutiques et / ou toxiques que la concentration résiduelle, p.ex. la concentration au pic de la courbe plasmatique (aminoglycosides) ou la concentration à deux heures après la dose, C2 (ciclosporine). Dans tous les cas, il est important d'observer le délai de référence sinon l'interprétation n'est possible qu'avec une approche pharmacocinétique complexe, voire impossible. L'observation stricte du délai est plus importante pour les médicaments ayant une courte demi-vie et pour les taux proches du pic de la concentration plasmatique (p.ex. le taux C2 de la ciclosporine), car une déviation relativement petite conduit à une variabilité importante du résultat. En cas d'estimation des paramètres pharmacocinétiques, il faut choisir des moments dans l'intervalle où la concentration est la plus sensible pour les paramètres à estimer [2, 5, 6]. Par exemple, pour la tobramycine chez le nouveau-né, des taux faits 3 et 8 heures après la fin de la perfusion sont plus prédictifs que des taux faits 1 heure et 6 heures après la fin de la perfusion (prédiction sur la base d'un modèle monocompartimental et régression linéaire) [20].

En cas d'administration intraveineuse périphérique, le prélèvement est idéalement fait au bras opposé. Si un cathéter est utilisé, un volume de sang correspondant au volume à l'intérieur du cathéter devrait être retiré avant le véritable prélèvement pour s'assurer que le sang retiré reflète bien la concentration circulante du médicament. Un prélèvement sur une voie utilisée pour l'administration du médicament à doser est à éviter car des éventuels résidus du médicament injecté préalablement faussent le résultat. L'importance dépend du dispositif et du temps écoulé entre l'administration et le prélèvement (risque de concentrations faussement élevées) [21]. Des alternatives au prélèvement veineux périphérique sont le prélèvement par voie centrale, par voie artérielle artériel ou par voie capillaire. Dans ce cas, il faut se rappeler que les valeurs de références se basent sur le prélèvement sur une veine périphérique. Une différence entre le taux dans le sang artériel et le sang veineux est possible, p.ex. pour un médicament avec une demi-vie très courte comme le propranolol ou la lidocaïne. L'échantillon obtenu par prélèvement capillaire est en général hétérogène, correspondant à un mélange de différents fluides (veineux, artériel et lymphatique), dont la composition varie en fonction de certaines manipulations (friction, échauffement cutané). De plus, le flux sanguin capillaire est inconstant, dépendant de la perfusion tissulaire et de la température. La concentration obtenue en capillaire peut alors différer de celle en veineux [21].

L'analyse se fait généralement dans le sérum, parfois dans le plasma ou le sang complet. Une matrice alternative est la salive. Le choix est guidé par la technique analytique et les caractéristiques de la substance. Des médicaments avec une forte affinité pour les globules rouges (p.ex. le tacrolimus) sont analysé dans le sang complet, d'autant que la distribution entre les fractions cellulaires et non cellulaires est très variable [21]. La concentration obtenue dans différentes matrices varie et il faut s'assurer que deux valeurs à comparer sont mesurées dans la même matrice. Un TDM avec les concentrations salivaires a l'avantage d'être non-invasif et économique. Il est documenté entre autres pour la phénytoïne, la carbamazepine, la digoxine et la caféine [22].
D'autres facteurs pouvant influencer la concentration mesurée sont le matériel pour le prélèvement de l'échantillon (tube, bouchon) et les conditions de transport et de stockage [21].

1.4.2 Phase analytique

La phase analytique commence avec la préparation de l'échantillon (p.ex. centrifugation, ultrafiltration pour le dosage de la fraction libre) et se termine avec la vérification du résultat.
Les méthodes analytiques utilisées pour le TDM sont essentiellement les méthodes immunologiques, et chromatographiques (notamment LC/UV, LC/MS et LC/MS-MS). Les méthodes immunologiques sont souvent choisies pour les médicaments dosés couramment parce qu'elles présentent plusieurs avantages : le résultat est obtenu dans un délai très court, la demande en expertise technique est faible et le degré d'automatisation est haut ce qui permet facilement d'en disposer 24/24 heures.
Chaque méthode est caractérisé par deux paramètres importants : la précision et l'exactitude. La précision décrit la variabilité du résultat rendu. Chaque méthode a une variabilité analytique inhérente. Cette incertitude de la mesure est généralement exprimée par le coefficient de variation (CV). La validation de la méthode garantit que ce CV reste dans des limites tolérables (définies par les standards de bonnes pratiques de laboratoire). La précision n'est pas la même sur toutes les concentrations dans l'intervalle validé ; normalement le CV est plus haut dans les extrêmes. Différents référentiels définissent des standards de pratique courante, la validation des méthodes et leurs limites acceptées. Un CV bas, respectivement une déviation standard petite, ont leur importance dans l'utilisation du résultat pour une estimation des paramètres pharmacocinétiques [23].
L'exactitude de la méthode décrit à quel point le résultat rendu correspond à la valeur vraie. Les méthodes immunologiques sont généralement moins exactes que les méthodes chromotagraphiques. Ceci est lié à une sélectivité inférieure : des réactions croisées entre la substance à doser, ses métabolites ou des substances apparentées sont un problème fréquent (exemple : digoxine, cf. chapitre 2.7 p. 56). Il peut être aggravé chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Une autre interférence possible est crée par la présence d'anticorps humains anti-animal, notamment anti-souris, à cause de l'utilisation de plus en plus fréquente d'anticorps murins dans le diagnostic et la thérapeutique. Souvent, plusieurs méthodes immunologiques sont commercialisées par différentes entreprises et les résultats obtenus par chacune de ces méthodes peuvent différer de façon importante : le taux de la ciclosporine déterminé par deux méthodes peut varier de plus de 100%. Les valeurs de référen-

ces sont alors aussi fonction de la méthode utilisée. La même méthode analytique devrait être appliquée lors du suivi d'un patient [2, 24].

1.4.3 Phase post-analytique

Cette phase commence avec la communication du résultat et se termine avec la réponse au questionnement clinique et l'effet sur la prise en charge du patient.

La communication du résultat peut contenir, à coté du résultat lui-même, différentes informations supplémentaires en fonction de l'organisation du TDM dans l'institution : la marge thérapeutique (idéalement pour la population et pour l'indication spécifique), un commentaire d'interprétation et des questions spécifiques, voire une proposition d'adaptation posologique et de suivi du traitement [12]. La manière de communiquer l'information influence l'effet du TDM sur la prise en charge du patient. Par exemple, Crowley a rapporté que le commentaire ajouté au résultat du TDM de la vancomycine était jugé peu compréhensible par les prescripteurs. L'amélioration du commentaire par un groupe interdisciplinaire a amélioré l'action en fonction du résultat [25]. La façon de communiquer le résultat devrait alors idéalement être évalué avec les utilisateurs du TDM et adaptés selon leurs besoins.

Outre l'interprétation du résultat, certains aspects supplémentaires sont à prendre en compte. Le résultat obtenu a toujours une certaine imprécision qui est liée à la variabilité analytique et pré-analytique. Cette dernière est fonction de la précision pharmaceutique (dose administrée), des conditions de l'administration, du prélèvement, etc. En pédiatrie, et surtout en néonatologie, la précision de la dose contribue plus à la variabilité pré-analytique que chez l'adulte car des formulations pédiatriques n'existent souvent pas et celles pour l'adulte ne sont guère adaptées pour administrer les petites doses néonatales. Dans une étude chez des nouveau-nés, les variabilités de la clairance et du V_d de l'amikacine ont diminué de 53% et 29%, respectivement, suite à l'introduction d'une ampoule pédiatrique. De plus, la proportion de taux dans la marge thérapeutique a augmenté significativement [26].

Du point de vue pharmacologique, l'interprétation du résultat se base sur les connaissances des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament et des facteurs qui contribuent à leur variabilité interindividuelle. Ce sont des variables démographiques, physiologiques, génétiques et individuelles (p.ex. la co-médication ou l'état clinique du patient) [2]. Elles peuvent entrer dans l'estimation des paramètres cinétiques individuels, respectivement forment le cadre pour évaluer leur probabilité.

Quelques exemples d'interprétation seraient les suivants :

- Un V_d de gentamicine beaucoup plus petit que la norme pour la population du patient pourrait révéler un problème de prélèvement tel que le prélèvement sur la voie d'administration donnant une concentration trop élevée.
- Un V_d trop grand chez un patient brûlé peut s'expliquer par son état clinique, chez un patient standard il pourrait indiquer une dégradation de l'échantillon.

Enfin, tous ces éléments devraient permettre de répondre à la question clinique posée au début du processus et, en cas de besoin, à l'adaptation posologique respectivement à un changement de la prise en charge du patient.

1.4.4 Environnement institutionnel

Donabedian a proposé la méthode structure-processus-outcome pour analyser la qualité dans le domaine de la santé. Il est évident que les ressources humaines et matérielles (y compris financières) forment le cadre de toute activité clinique et vont alors influencer son *outcome*. Appliqué au TDM, la structure comprend le laboratoire (équipement, personnel, qualification), le personnel médico-soignant impliqué dans le TDM, l'organisation administrative etc. [27]. La structure et les réglementations internes (p.ex. guidelines) et externes (p.ex. accréditation, lois) forment l'environnement institutionnel. Dans ce cadre global, il y a diverses possibilités pour soutenir le personnel médico-soignant, optimiser le processus et ajouter une plus-value au TDM, soit de manière ponctuelle et spécifique, soit de manière systématique. Les deux sont importants.

Il est normal que le médecin en charge du patient puisse demander l'avis d'un spécialiste consultant, p.ex. d'un infectiologue, d'un pharmacologue, d'un neurologue, etc. Celui-ci peut, dans le cadre de sa consultation, proposer un TDM, guider le dosage et l'interpréter. Pourtant ceci n'est pas fait – et ne peut pas être fait – pour chaque patient et ce type d'intervention représente un soutien ponctuel pour des cas spécifiques. Un autre cas de figure comparable est représenté par une proposition proactive de TDM lors de la visite de l'unité de soins par un pharmacologue ou un pharmacien clinicien.

Un soutien est considéré comme systématique s'il est mis à disposition de la quasi-totalité des médecins, sans demande particulière, et donc touche (presque) tous les patients pouvant être concernés par le TDM. La liste suivante donne des exemples de soutien systématique [2, 12, 25, 28]:

- Recommandations ou guidelines internes : elles peuvent définir des groupes de patients (p.ex. patients en soins intensifs ou avec une insuffisance rénale) ou des situations cliniques (p.ex. indication, durée du traitement prévu) pour lesquelles un TDM est recommandé, ainsi que des marges thérapeutiques de référence pour ces mêmes situations ou patients.
- Rappel ou informations intégrés dans la prescription informatisée, p.ex. dans une fenêtre d'alerte ou un lien vers des guidelines. Idéalement, le rappel se fait en fonction d'autres paramètres que la prescription seule du médicament, p.ex. la créatinine sérique, l'addition d'un médicament interagissant, etc. Un rappel ou une demande proactive est aussi possible en cas de validation obligatoire de la prescription par une tierce personne (p. ex. pharmacien).
- Formation du personnel médico-soignant afin d'approfondir les connaissances en matière de TDM à toutes les étapes.
- Publication des instructions en matière de prélèvement (bon moment de prélèvement, technique, site et type de prélèvement, volume minimal pour les patients pédiatriques, etc.).
- Optimisation de la demande d'analyse afin de diminuer les problèmes pré-analytiques et d'inclure toutes les informations nécessaires à l'interprétation.
- Rendu du résultat avec la marge thérapeutique de référence (idéalement pour la population et l'indication spécifique) et les valeurs précédentes, voire d'autres informations.
- Publication de nomogrammes (p.ex. phénytoïne) ou mise à disposition d'outils informatiques pour l'individualisation de la posologie.
- Interprétation du résultat par des professionnels formés en TDM qui vont intégrer des notions (pré-) analytiques et pharmacocinétiques relatives aux dosages demandés. Le résultat est rendu

avec une information supplémentaire (recommandation d'adaptation posologique, paramètres pharmacocinétiques individuels, etc.), afin d'apporter une plus-value à la prise en charge du patient. Ce service est idéalement fourni par une unité multidisciplinaire et transversale, qui est à disposition 24/24 heures et peut alors valider tous les résultats de TDM (pour des médicaments spécifiques ou tous) et dont les collaborateurs ont accès au dossier du patient.

- Un spécialiste en TDM va consulter le médecin en charge du patient en cas de prescription d'un médicament faisant fréquemment l'objet d'un TDM. Le traitement et le monitoring est établi dès le premier jour, en collaboration entre le médecin et le spécialiste, en utilisant une approche bayésienne à partir de la première dose.

1.5 Evaluation générale du TDM

Les études ayant analysé et évalué le TDM peuvent être reparties en deux catégories [13, 27]:

- Analyse du processus et de l'*outcome* du système, critères d'évaluation (exemples) : adéquation de l'indication à un dosage sanguin du médicament, nombre de dosages faits globalement ou par patient, adéquation du moment de prélèvement, pourcentage de patients ayant un taux dans la marge thérapeutique.
- Analyse des *outcomes* orientés patient, critères d'évaluation (exemples) : mortalité, morbidité, qualité de vie.

1.5.1 Evaluation du processus et de l'outcome du système

Les études évaluant le processus du TDM sont nombreuses et observent un ou plusieurs aspects du processus décrit ci-dessus. Plusieurs auteurs ont observé le pourcentage des dosages cliniquement indiqués (respectivement le pourcentage des dosages jugés inappropriés). Barr [27] liste 24 études évaluant l'indication clinique du TDM, publiées entre 1974 et 1990. Depuis, d'autres études ont été réalisées. Le pourcentage des dosages jugés inappropriés varie beaucoup, de 18% à 84% [27, 29-31] pour la digoxine, qui était le médicament le plus fréquemment évalué (16 études). Pour les antiépileptiques, un taux de dosages non appropriés de 28% [27], 33% [32] et 73% [33] a été observé et pour les aminoglycosides de 11% et 47% [27]. Deux études menées en Suisse [31, 32] ont trouvé un pourcentage de dosages non indiqués de 32% (digoxine) et de 33% (antiépileptiques), respectivement. Moins d'études ont essayé d'estimer le pourcentage de patients qui auraient pu bénéficier d'un TDM mais qui n'ont pas eu de dosage. Trois études des années 1980 montrent que 36% à 48% des patients ayant un traitement par un aminoglycoside et / ou la vancomycine et qui avaient une indication pour un dosage en ont effectivement eu un [27]. Plusieurs dizaines d'études ont évalué l'adéquation du moment du dosage par rapport au début du traitement ou au dernier changement de la posologie et par rapport à la dernière administration. La majorité des études ont évalué cela pour la digoxine, les aminoglycosides, la théophylline et plus rarement pour les antiépileptiques et d'autres médicaments. Le pourcentage de dosages effectués à un moment incorrect a varié de 2% à 100%. Sur la base de 24 études, Barr [27] a calculé une moyenne de 52% de prélèvements réalisés au mauvais moment.

Pour les aminoglycosides, les chiffres publiés se situent entre 30% et 100% ; dans 7 études sur 10, ce pourcentage était supérieur à 50%. La combinaison des deux critères (indication et bon moment de prélèvement) aboutit à un pourcentage des dosages non appropriés très important, allant jusqu'à 86% [33]. Les deux études suisses [31, 32] ont trouvé un pourcentage de dosages appropriés de 48% pour les antiépileptiques (IC95% : 44–52%), et 39% (IC95% : 32–45%) pour la digoxine.

Le design et l'environnement de ces études sont difficilement comparables et une conclusion chiffrée finale sur l'adéquation du dosage (indication et prélèvement) est difficile. Pourtant, on peut conclure qu'une proportion non négligeable des dosages est fait de manière inappropriée. Pour le patient, ils présentent une charge non nécessaire. Si une décision thérapeutique se base sur un résultat peu interprétable à cause d'un prélèvement inadéquat, ceci pourrait même être délétère pour le patient ; aucune étude n'a essayé d'investiguer ce lien. Sur un plan financier, les dosages non appropriés présentent une source de dépense inutile dont l'importance a été estimée par plusieurs auteurs à un montant très variable. Mordasini [31] a estimé les coûts engendrés par des dosages de digoxine non appropriés à CHF 28'025 lors de l'année de l'étude à l'hôpital universitaire de Bâle (avec un prix de CHF 50 par dosage et un total de 942 dosages pour des patients hospitalisés).

Un autre élément évalué fréquemment par ces études de processus est l'action suite au résultat du dosage. Généralement, les critères utilisés pour juger cette action étaient définis comme a) augmentation de la dose en présence d'un résultat inférieur à la référence, b) diminution ou arrêt de la dose en présence d'un résultat supérieur à la référence, c) pas d'action en présence d'un résultat dans la marge thérapeutique. Les résultats des études utilisant de tels critères étaient de nouveau très variables mais ne sont pas recensé ici car la validité de ces critères comme indicateur de la qualité est très douteuse : entre autres, une valeur en dehors de la marge thérapeutique ne signifie pas forcément une absence d'effet ou une toxicité pour le patient et ne nécessite pas toujours de correction de la posologie [27]. Peu d'études ont essayé de combiner une amélioration de l'action en fonction du résultat à un autre critère : une augmentation du nombre de taux dans la marge thérapeutique a été observé dans deux études avec la théophylline et la digoxine, une diminution de la néphrotoxicité a été observée dans une étude avec des aminoglycosides, et une fréquence réduite de réhospitalisation a été observée avec la phénytoïne. Ces études ont été réalisées rétrospectivement et sont alors biaisées par les lacunes souvent présentes dans les dossiers des patients [27].

Plusieurs articles rapportent des interventions pour améliorer le processus, comme la publication de guidelines ou de cartes de rappel, l'amélioration des bons de demande, etc. Bates [17] rapporte plusieurs expériences d'intervention. Par exemple, dans un hôpital universitaire, il a été décidé de recommander de ne plus faire de dosage de vancomycine chez des patients avec une fonction rénale normale, ni de dosage de la concentration au pic. L'intervention a eu lieu par une formation ciblée (conférence de l'infectiologie et information ciblée des collaborateurs de ce service, intervention non répétée) et par la mise en place d'une fenêtre d'alerte dans le système informatique. Cette alerte apparaissait lors de toute prescription d'un dosage de vancomycine et résumait l'indication au dosage. Depuis, une justification pour le taux pic est même demandée. Les demandes de dosage ont diminué de 60% ; la majorité de cette réduction a été maintenue après un an. Une autre intervention concernait la phénytoïne : des guidelines sur la dose de charge et d'entretien, un algorithme d'ajustement de dose selon les concentrations et un algorithme de suivi du TDM ont été distribué sous forme de car-

tes. Les demandes de dosage ont été réduites de 26% et le pourcentage des concentrations dans la marge de référence a augmenté de 22%. Neuf mois après l'initiation du programme, la fréquence de demande de dosage est retournée au niveau de base mais le pourcentage de concentrations dans la marge de référence est resté stable. Dans un hôpital pédiatrique, une erreur majeure du moment de prélèvement a été mise en évidence dans 30% des dosages de théophylline. Après l'introduction d'un programme éducationnel pour le personnel médico-soignant et l'amélioration du bon de demande, ce pourcentage a diminué à 0.5%. Crowley [25] rapporte l'impact de plusieurs interventions multidisciplinaires sur l'administration de la vancomycine. Les infectiologues de l'institution avaient constaté que beaucoup de patients ne recevaient pas toutes les doses de vancomycine. Ainsi 28% des doses de vancomycine n'ont pas a été administrées, 16% sans justification. A travers un programme de trois cycles d'audits, plusieurs causes ont été identifiées en association avec le TDM et les connaissances pharmacodynamiques sur la substance. Exemples :

- les médecins craignaient la néphrotoxicité et l'ototoxicité de la vancomycine (confusion avec la gentamicine) ;
- les médecins n'étaient pas sur s'il fallait demander le taux pic ou le taux résiduel ;

D'autres problèmes liés à l'organisation des processus dans l'unité et au laboratoire avaient été identifiés. Après le troisième audit et l'installation de mesures correctives (adaptation du système informatisé, mesures organisationnelles et addition de nouveaux commentaires sur le taux), la proportion de doses non administrées sans justification a été réduite à 10%.

1.5.2 Evaluation de l'outcome orienté patient

Le but du TDM est l'optimisation de la thérapeutique médicamenteuse en maximisant l'efficacité du traitement et minimisant les effets indésirables. Une évaluation du TDM devrait alors se baser sur des critères d'évaluation pertinents pour le patient comme la mortalité, la morbidité ou encore la qualité de vie. L'impact du TDM sur ces critères dépend du médicament, du questionnement clinique et de la population. Il peut être influencé par la structure (p.ex. présence versus absence d'une unité TDM) et la stratégie utilisée pour individualiser le traitement (p.ex. simple estimation vs application d'une méthode bayésienne). Les publications de Barr [27], Ensom [13] et Touw [34, 35] résument des études relatant l'impact du TDM sur les critères cités ci-dessus. Pour les médicaments qui font l'objet d'un TDM chez les nouveau-nés aux HUG, les études évaluant l'impact du TDM sur des *outcomes* orientés patients seront discutées dans les chapitres respectifs : 2.3.6 (gentamicine), 2.4.5 (vancomycine), 2.5.4 (antiépileptiques), 2.6 (caféine) et 2.7 (digoxine). A noter que beaucoup de ces études comparent l'impact de différentes stratégies de TDM ou structures sur des *outcomes* orientés patient, mais ne comparent pas l'impact d'un suivi du traitement avec versus sans TDM sur ces mêmes critères.

1.5.3 Impact d'une unité TDM

Dans les pays anglo-saxons mais aussi dans d'autres pays, p.ex. aux Pays-Bas, des unités multidisciplinaires et spécialisées dans le TDM sont très répandues. Une telle unité, aussi appelées unité de pharmacocinétique clinique, appelée unité TDM dans tout ce document, se charge d'interpréter le résultat. Parfois elle guide tout le traitement par le médicament en question dès son début, et donne des conseils au prescripteur concernant le suivi et l'ajustement du traitement. Généralement, les collaborateurs se servent de modèles pharmacocinétiques, éventuellement en combinaison avec des données de pharmacocinétique de population, pour prédire les concentrations sanguines du patient et adapter sa posologie (cf. chapitre 1.3, p. 9).

Beaucoup d'études ont comparé différentes mesures avec et sans une unité TDM, une grande partie est résumée dans les revues de Barr [27] et Ensom [13]. La plupart n'ont observé que des critères liés au processus ou des *outcomes* du système, comme p.ex. le pourcentage des taux à l'intérieur de la marge thérapeutique, le nombre de dosage par patient etc. D'autres critères, plus centrés sur le patient, ont également été analysé (p.ex. la durée de séjour en soins intensifs, la durée d'hospitalisation). Dans la grande majorité des cas, ces indicateurs se sont améliorés ou n'étaient pas significativement différents après l'introduction d'une unité TDM, bien qu'ils aient parfois été « péjorés » [13, 27]. Dans ce contexte, il est important de se rappeler qu'une mesure comme la durée de séjour sans association aux *outcomes* orientés patient peut être trompeuse. Ainsi, une des premières analyses de coûts-efficacité d'un traitement de la gentamicine guidé par une unité TDM a montré une augmentation significative de la durée de séjour de 72.3 jours à 93.2 jours, mais elle était compensée par une réduction de la mortalité de 66.7% à 36.4%.

Le degré d'acceptation des recommandations émises par l'unité TDM et son fonctionnement peuvent influencer son impact sur les patients; la mortalité des patients dont le traitement par un aminoglycoside est co-piloté par l'unité TDM dès le début du traitement peut diminuer par rapport à celle des patients dont le service TDM n'est offert que suite à la demande de dosage [16, 28].

Les études au sujet d'un médicament dosé chez les nouveau-nés aux HUG sont discutées dans les chapitres respectifs : 2.3.6 (gentamicine), 2.4.5 (vancomycine), 2.5.4 (antiépileptiques), 2.6 (caféine) et 2.7 (digoxine).

2 Le TDM en néonatologie

2.1 Définitions

Les définitions suivantes sont utilisées dans ce texte [36, 37] :

- Nouveau-né : Enfant jusqu'à 27 jours après sa naissance ;
- Âge gestationnel (AG) : Temps entre le premier jour de la dernière période menstruelle et la date de la naissance, exprimé en semaines et jours ; l'AG est déterminé à la naissance ;
- Naissance prématurée : naissance avant la 37ème semaine de gestation (figure 2.1) ;
- Petit poids de naissance (low birth weight, LBW): moins de 2500 g ;
- Très petit poids de naissance (very low birth weight, VLBW) : moins de 1500 g ;
- Extrêmement petit poids de naissance (extremely low birth weight, ELBW) : moins de 1000 g.

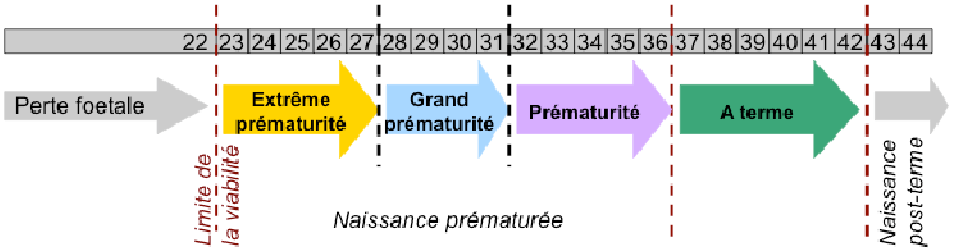


Figure 2.1 : Définitions de la naissance prématurée, à terme et post-terme

2.2 Particularités du TDM chez l'enfant prématuré et le nouveau-né

Les critères pour effectuer un TDM en néonatologie ainsi que les modalités du processus sont en principe les mêmes que pour les adultes [3]. Pourtant, il faut prendre en compte le fait que la physiologie du nouveau-né diffère de celle de l'adulte et que la pharmacocinétique des médicaments se distingue par conséquent.

2.2.1 Pharmacocinétique chez le nouveau-né prématuré et à terme

Ce chapitre résume les différences principales dans la pharmacocinétique chez le nouveau-né par rapport à l'adulte.

Absorption : L'acidité gastrique du nouveau-né, surtout du prématuré, est plus faible et la vidange gastrique est plus lente, ce qui peut influencer l'absorption des médicaments après administration *per os*. Ainsi, l'absorption d'un acide faible comme le phénobarbital est ralentie et diminuée par rapport à l'adulte ou à des enfants plus âgés [38, 39]. L'activité réduite de certains cytochromes et transporteurs intestinaux peut influencer la biodisponibilité orale p.ex. du midazolam, dont l'effet de premier passage hépatique est réduit chez le prématuré [38, 39]. La vitesse et l'étendue de l'absorption après une in-

jection intramusculaire n'est pas toujours fiable chez le nouveau-né. Elle peut être ralentie à cause d'une perfusion sanguine et une activité musculaire réduite, surtout en cas de respiration assistée. En revanche, la grande densité des capillaires musculaires peut augmenter la vitesse d'absorption. L'impact clinique est difficile à évaluer et dépend du contexte du patient.

Distribution : L'eau corporelle totale chez le nouveau-né représente environ 75% du poids corporel (92% chez l'enfant prématuré, contre environ 60% chez l'adulte). Le liquide extracellulaire en représente plus de la moitié, soit 45% du poids corporel (contre 20% chez l'adulte). Les médicaments hydrophiles qui se distribuent surtout dans le liquide extracellulaire ont alors un V_d plus important chez le nouveau-né que chez l'adulte ; un facteur important pour le traitement par la gentamicine [38]. L'eau corporelle diminue régulièrement, mais plus vite pendant les premiers jours après la naissance, surtout chez le prématuré à cause de la peau plus fine. La graisse corporelle n'est que de 12% chez le nouveau-né, et de 3% chez le prématuré (contre 18% chez l'adulte et 30% chez le nourrisson à 12 mois).
La liaison protéique est en général plus faible à cause d'une concentration plus basse en albumine (et en autres protéines), la présence de protéines fœtales qui ont des affinités différentes, l'acidité relative du sang (pH 7.25 à 7.3) et une concentration de bilirubine augmentée, qui est un facteur ayant été associé au déplacement de la phénytoïne chez le nouveau-né [38].

Métabolisme : La maturation des enzymes est différente pour chaque système enzymatique et le métabolisme des médicaments du nouveau-né peut être très différent de celui de l'adulte - quantitativement et qualitativement. Les enzymes de la sousfamille CYP3A jouent un rôle prépondérant dans la métabolisation d'un nombre de médicaments très important. Le CYP3A7 est essentiellement exprimé dans le tissue fœtale, ayant son activité maximale au début de la phase néonatale. Il disparaît pendant l'enfance. L'activité du CYP3A4 peut être détectée à partir de la première semaine de vie et augmente rapidement : ainsi, la clairance du midazolam augmente de 1.2 mL/min/kg à 9 mL/min/kg pendant les trois premiers mois de vie [38, 40].
L'influence du développement sur l'activité du CYP1A2 est bien documentée à cause de son rôle dans la métabolisation de la caféine et la théophylline. La théophylline est métabolisée chez l'adulte par le CYP1A2 (entre autres) qui catabolise les deux voies métaboliques principales, la 3-déméthylation et la 8-hydroxylation. Par contre, durant la période néonatale, le CYP1A2 est peu actif et n'arrive à maturation que pendant les premiers mois de vie ; ainsi chez le nouveau-né, la théophylline subit une méthylation en caféine, métabolite presque inexistant chez l'adulte [38].

Elimination : La fonction rénale du nouveau-né est limitée surtout à cause de la filtration glomérulaire (GFR) basse. Elle varie entre 0.6-0.8 mL/min/1.73m^2 chez l'enfant prématuré à 2-4 mL/min/1.73m^2 chez le nouveau-né à terme. Après la naissance, elle augmente très rapidement pendant les premiers jours de vie (elle atteint 8 à 20 mL/min/1.73m^2 au troisième jour), puis continue à monter constamment jusqu'aux valeurs adultes (89 – 165 mL/min/1.73m^2) qui sont atteintes à l'âge de 8 à 12 mois. Les facteurs les plus importants qui influencent la GFR sont l'AG, la persistance du canal artériel (PCA), l'exposition postnatale à l'ibuprofène, à l'indométacine, à la dopamine et au furosémide. La PCA et l'administration d'indométacine peuvent influencer la pharmacocinétique des médicaments et ces

changements peuvent être abrupts suite à la fermeture du canal ou à l'initiation du traitement. Une surveillance étroite des concentrations sanguines est généralement recommandée dans ce cas. L'estimation de la GFR à l'aide de la créatininémie n'est pas fiable chez le nouveau-né puisque elle reflète encore la créatininémie maternelle. Chez l'enfant à terme, la concentration sérique de la créatinine atteint un niveau néonatal en une à deux semaines après la naissance, chez le très grand prématuré il y a une augmentation transitoire avec un pic autour du 4^{e} jour ; des valeurs normales sont atteintes à la 3ème - 4ème semaine de vie [38, 40, 41]. Le tableau 2.1 montre les valeurs de référence pour la GFR. La demi-vie des médicaments est généralement augmentée durant la période néonatale.

Âge gestationnel et postnatal	GFR moyen (marge) [ml/min/1.73m^2]
< 34 semaines, 2 – 8 jours de vie	11 (11 – 15)
< 34 semaines, 4 - 28 jours de vie	20 (15 – 28)
> 34 semaines, 2 – 8 jours de vie	39 (17 – 60)
> 34 semaines, 4 - 28 jours de vie	47 (26 – 68)

Tableau 2.1 : Valeurs normaux de la filtration glomérulaire chez le nouveau-né [42]

2.2.2 Volume de sang

Le volume de sang est très petit chez le nouveau-né : environ 80 mL/kg. Un enfant prématuré de 500 g n'a que 40 mL de sang et il n'est donc pas possible de prélever le volume utilisé normalement pour un dosage sanguin (2 à plusieurs millilitres). En effet, des prises de sang répétitives ont été associées à une anémie néonatale [43]. Il faut alors utiliser des méthodes d'analyse pouvant être réalisées avec un volume de sang plus petit qu'un millilitre (ce que les méthodes modernes automatisées permettent généralement) et réduire le nombre de dosages. Il est important que le personnel qui effectue les prélèvements connaisse bien les volumes minimaux nécessaires et que les analyses soient combinées, si possible.

2.2.3 Traitements médicamenteux suivi par un monitoring thérapeutique

Les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ainsi que les études évaluant le TDM sont plus rares chez le nouveau-né et souvent réalisées avec un effectif faible. Les schémas posologiques et les marges thérapeutiques peuvent être moins bien établis et varier considérablement en fonction de la référence consultée.

En néonatologie, les médicaments utilisés qui peuvent faire l'objet d'un TDM sont rares ; ils comprennent essentiellement certains anti-infectieux, les anciens antiépileptiques, les médicaments pour le traitement de l'apnée néonatale (la caféine et la théophylline) et la digoxine. Les immunosuppresseurs sont encore très rarement utilisés durant cette période de la vie.

Les médicaments faisant régulièrement ou parfois l'objet d'un TDM chez les nouveau-nés aux HUG seront discutés dans la partie suivante.

2.3 Gentamicine

La gentamicine appartient aux aminoglycosides. Les aminoglycosides (ou aminosides) constituent une famille d'antibiotiques qui comprend treize molécules très similaires dans leurs propriétés physiques, chimiques et pharmacologiques. A cause de leur absorption très faible, une administration parentérale est nécessaire pour avoir un effet systémique. L'amikacine, la gentamicine et la tobramycine sont commercialisés pour cette utilisation en Suisse. La netilmicine est très répandue aux Etats-Unis. La néomycine, également commercialisée en Suisse, est utilisée uniquement en application topique, p.ex. sous forme de préparation ophtalmique. D'autres aminoglycosides sont : arbekacine, dibekacine, isepamicine, kanamycine, paromomycine, ribostamycine, sisomicine et streptomycine. Ils ne sont pas commercialisés en Suisse et / ou sont des substances investigationnelles ou très vieilles avec des effets toxiques très importants.

2.3.1 Infections chez le nouveau-né

Les infections représentent environ 1.4% des complications postnatales en Suisse [44], mais elles sont beaucoup plus fréquentes chez les enfants prématurés ou avec un petit poids de naissance. Les infections durant les trois premiers jours de vie sont surtout causées par les germes de la flore vaginale maternelle. Les germes principalement responsables sont les streptocoques du groupe B et *E. coli*, mais *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, des staphylocoques à coagulase négative (CoNS), des entérocoques et *Streptococcus pneumoniae* peuvent aussi être retrouvés. Elles peuvent être rarement associées à des complications très sévères [44, 45]. Les infections après le troisième jour postnatal sont par définition des infections nosocomiales. Elles sont fréquentes, arrivant chez jusqu'à 20% des nouveau-nés à très petit poids de naissance. Souvent ces infections sont associées à l'utilisation d'un cathéter veineux central (CVC) et se présentent généralement après la première semaine de vie. Les germes responsables sont surtout à gram positif comme les CoNS (50 – 75% des cas), *Staphylococcus aureus* et les entérocoques [45, 46].

Les symptômes suivants sont des signes fréquents et sensibles mais pas spécifiques d'une infection : tachypnée, apnée, gémissement, coloration grise, périphérie froide, température instable ou fièvre, apathie et hypotonie. Le traitement empirique initial d'une infection précoce se fait par une pénicilline (en général l'amoxicilline ou l'ampicilline) et un aminoglycoside (dont le plus fréquemment utilisé est la gentamicine). Le traitement doit être débuté si l'enfant est symptomatique ou en présence de certains facteurs de risques. Dans la majorité des cas, la suspicion d'infection ne se confirme pas et le traitement peut être arrêté après 48 à 72 heures. En cas de bactériémie avérée, le traitement est modifié selon l'antibiogramme et poursuivi pendant 7 à 10 jours voire plus en cas de méningite. Le traitement initial d'une infection nosocomiale inclut en général un aminoglycoside et un antibiotique anti-staphylocoque (souvent la vancomycine) [45-47].

2.3.2 Effet microbiologique

Les aminoglycosides traversent la membrane externe par des canaux aqueux et sont transportés activement à travers la membrane cytoplasmique jusqu'au cytosol. Comme le transport nécessite de l'oxygène, les aminoglycosides ne sont pas actifs sur les bactéries anaérobes ou dans des conditions anaérobiques. Ils sont bactéricides par perturbation de la synthèse des protéines et agissent sur les bactéries dans la phase active et dormante. Les aminoglycosides sont indiqués principalement pour le traitement des infections par des bactéries à gram négatif, comme *E. coli*, *Proteus* sp., *Entérobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp., *Providencia* sp. et *Haemophilus influenzae*. L'utilité contre les grams positifs est très restreinte ; *Streptococcus pneumoniae* et *pyogenes* sont souvent résistants, mais le synergisme entre les aminoglycosides et les bêta-lactames peut être bénéfique en cas de traitement d'infections à entérocoques ou d'infections à un streptocoque sensible. En traitement synergique, la gentamicine et la tobramycine sont actives contre *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermis*. A l'exception des infections urinaires, les aminoglycosides ne sont pas suffisamment actifs en monothérapie et toujours utilisés en combinaison avec un autre antibiotique. Il est postulé que l'effet synergique entre les aminoglycosides et les bêta-lactames ou la vancomycine est lié à l'augmentation de la porosité de la paroi bactérienne qui permet le passage des aminoglycosides à l'intérieur de la cellule [10].

Les caractéristiques antibactériennes des aminoglycosides peuvent être décrites par un effet concentration-dépendant, un effet post-antibiotique et une résistance adaptative. La concentration-dépendance signifie que l'effet bactéricide augmente avec la concentration maximale sérique (C_{max}); pour atteindre un effet optimal, le rapport C_{max}/CMI devrait atteindre 8 à 10. Au cours des dernières décennies, la CMI des germes a augmenté. La CMI moyenne des pathogènes fréquents chez les nouveau-nés se situe entre 0.5 et 1 mg/L pour la gentamicine. Un taux pic autour de 10 mg/L semble alors être une cible raisonnable. Pour *P. aeruginosa,* la CMI peut aller jusqu'à 4 mg/L (= cut-off actuel pour la résistance chez *P. aeruginosa* et les entérobactéries) [10, 48].
L'effet post-antibiotique décrit un effet antibactérien qui continue après la chute des concentrations sous la CMI. L'étendue de cet effet dépend (*in vitro*) du germe et se situe entre 1 et 3 heures ; il dépend de la concentration, de l'importance de l'inoculum et de la pression partielle d'oxygène [49]. L'effet post-antibiotique est évoqué comme argument pour le traitement à dose journalière unique puisqu'il est prolongé si le taux au pic est plus important. Sa signification clinique n'est pourtant pas claire.
La résistance adaptive a été décrite *in vitro* et *in vivo* (essentiellement dans des modèles animaux). Il s'agit d'un phénomène de résistance rapide qui se développe dans les deux heures après la première dose et se prolonge sur plusieurs demi-vies de la substance, mais qui est complètement réversible par la suite. Elle n'est pas uniquement observée avec les aminoglycosides, mais est le mieux décrite pour ces antibiotiques, essentiellement dans les infectons à *P. aeruginosa*. Le mécanisme de cette résistance n'est pas complètement élucidé mais semble être lié à une down-régulation du transport actif des aminoglycosides. Les études *in vitro* évoquent la possibilité de surmonter cette résistance par l'effet synergique d'un autre antibiotique. La durée de la résistance dépasse l'intervalle du schéma

posologique traditionnel. La résistance adaptative est également un argument pour l'administration des aminoglycosides en dose unique qotidienne et pour la combinaison des aminoglycosides à d'autres antibiotiques [50].

2.3.3 Pharmacocinétique de la gentamicine

Le profil pharmacocinétique de la gentamicine chez le nouveau-né et le prématuré a été étudié dans au moins une vingtaine d'études. Malgré que le design (choix du modèle pharmacocinétique, etc.) et l'objectif étaient très variables et que les collectifs étaient petits (dans la grande majorité << 100) et hétérogènes par rapport à l'AG, le poids de naissance et l'APN, elles contribuent aux connaissances pharmacocinétiques néonatales plus poussées que celles portant sur d'autres molécules. Des résumés des études ont été publiés par de Hoog [51] et Touw [48].

Le profil pharmacocinétique de différents aminoglycosides est très proche. Ils ne sont que très peu absorbés par voie orale (< 2%) ; bien que des patients avec une insuffisance rénale puissent tout de même subir une accumulation en cas de traitement oral prolongé (ex. néomycine dans la décontamination du tube digestif) et même présenter des signes de toxicité. Après **injection intraveineuse ou intramusculaire**, le profil pharmacocinétique de la gentamicine consiste en une phase de distribution rapide, suivi par une phase d'élimination primaire et une phase d'élimination secondaire. La demi-vie de la distribution est très rapide, de 5 à 10 min chez l'adulte, mais elle n'a pas été déterminée chez le nouveau-né [51]. La concentration sérique maximale est rapidement obtenue après une injection intraveineuse (< 60 min). En cas d'injection intramusculaire, la gentamicine est généralement vite absorbée, mais la concentration sérique maximale peut être retardée en cas de mauvaise perfusion sanguine du site d'injection [10]. Les données à disposition parlent en faveur d'une superposition des paramètres pharmacocinétiques en cas d'injection intramusculaire et de perfusion intraveineuse [52, 53].

La **distribution** est limitée au compartiment du liquide extracellulaire à cause de la charge cationique de ces substances qui ne sont pas résorbées par les cellules, à l'exception du tissu du cortex rénal et des cellules de l'oreille interne. La pénétration dans la majorité des liquides corporels (synovial, péritonéal, pleural et ascite) est en général adéquate. Les concentrations dans le SNC sont inférieures à 10% des concentrations sériques sauf en cas de méningite où la concentration peut atteindre 25% [10]. Le V_d correspond à peu près au liquide extracellulaire. Chez l'adulte avec un équilibre hydrique normal, il est situé entre 0.15 – 0.25 L/kg, chez l'enfant à terme ou le prématuré de ≥ 34 semaines de gestation, il est entre 0.3 - 0.5 L/kg et chez le nouveau-né prématuré < 34 semaines de gestation il est de 0.5 - 0.7 L/kg [10, 51, 54]. Le poids et l'AG influencent le V_d, une PCA, l'administration d'indométacine et l'oxygénation extracorporelle (ECMO) l'augmentent.

La **clairance** varie en fonction de l'AG et du poids chez le nouveau-né. Elle est > 0.5 mL/min/kg et augmente pendant les deux premières semaines de vie (adulte normal : 1.33 ± 0.61 mL/min/kg). Elle dépend fortement de la fonction rénale, surtout de la filtration glomérulaire qui représente la voie principale d'élimination. Pour cette raison, la clairance de la gentamicine est un bon marqueur de la fonc-

tion rénale. Le **temps de demi-vie d'élimination** chez le nouveau-né varie entre 4 et 13 heures selon la fonction rénale, l'APN et l'état clinique (p.ex. PCA) [10, 51, 54].

Les deux premiers jours de traitement, une distribution de la gentamicine vers les tissus est observée, diminuant les concentrations sériques plus fortement que l'excrétion rénale seule ; la quantité récupérée dans les urines atteint 85 – 95% de la dose administrée. Les doses suivantes sont récupérées à 100% dans les urines. La demi-vie tissulaire du médicament est de plusieurs jours (entre 30 à 700 heures) et détermine la phase d'élimination secondaire.

2.3.4 Effets indésirables

La néphrotoxicité et l'ototoxicité sont les effets indésirables les plus redoutés des aminoglycosides. D'autres effets indésirables sont : blocage neuromusculaire, hypersensibilité (utilisation topique), toxicité hématologique et nerveuse, effets indésirables gastro-intestinaux.

2.3.4.1 Néphrotoxicité

Le mécanisme de la néphrotoxicité est expliqué dans la figure 2.2. Les aminoglycosides adhèrent à la bordure en brosse du tubule contourné proximal et sont absorbés par transport actif. Dans le cytosol, ils s'accumulent dans les lysosomes où ils inhibent la phospholipase et causent une phospholipidose qui résulte en la formation de corps myéloïdes et une rupture des lysosomes. Ces événements sont accompagnés d'une perturbation de la respiration cellulaire dans les mitochondries et de la synthèse protéinique dans le réticulum endoplasmique, d'une altération de la réabsorption des protéines et d'une dépression de la fonction de la pompe à Na^+/K^+. Les dégâts structurels causés par les aminoglycosides résultent en une perte urinaire de protéines, de calcium et de magnésium et peuvent finalement provoquer une nécrose cellulaire.

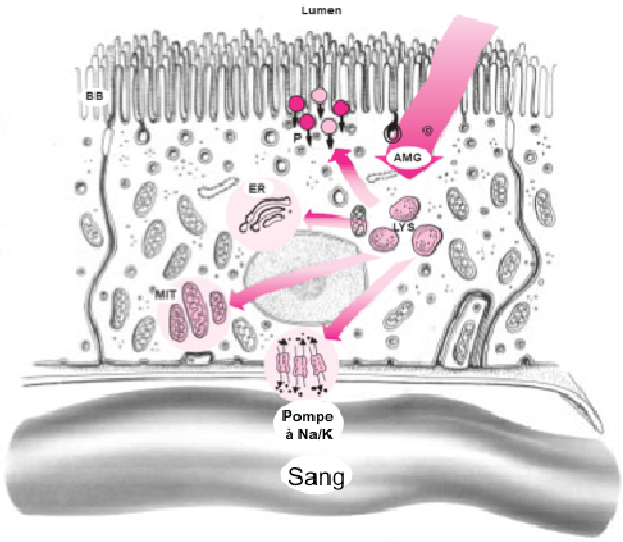


Figure 2.2 : Mécanisme de toxicité des aminoglycosides (AMG), [55]
MIT = mitochondries, ER = réticulum endoplasmique, P = protéines, LYS = lysosomes, BB = bordure en brosse.

Cliniquement, la néphrotoxicité se présente dans la majorité des cas sous la forme d'une insuffisance rénale non-oligurique. L'augmentation de la créatinine sérique est en général modérée et n'apparaît qu'après cinq à dix jours. Le terme « néphrotoxicité primaire » est utilisé pour une néphrotoxicité qui se traduit par une augmentation de la créatinine sérique respectivement par une diminution de la Cl_{cr} ; néanmoins, les seuils ne sont pas identiques dans les différentes études ayant analysé la fréquence de cet événement.

L'apparition des protéines et enzymes dans les urines peut précéder la néphrotoxicité primaire et est un signe des dégâts tubulaires fonctionnels et structurels. La mesure des phospholipides et des enzymes urinaires a été proposée pour détecter une néphrotoxicité précoce. Le terme « néphrotoxicité secondaire » est souvent utilisé pour parler d'une atteinte rénale identifiée par la présence de protéines et enzymes dans les urines.

Les dégâts tubulaires fonctionnels peuvent aussi entraîner une perturbation des électrolytes : des hypokaliémies, hypophosphatémies, hypomagnesiémies, calciuries et hypocalcémies ont été rapportées chez les nouveau-nés et les enfants traités par aminoglycosides [10, 55-58]. Pour la perte urinaire de calcium et l'hypocalcémie, un autre mécanisme a été postulé : activation du calcium-sensing récepteur et suppression de la PTH [58]. En général, la fonction rénale se régénère après l'arrêt du traitement. Une nécrose tubulaire aiguë peut se produire suite à un surdosage important [10, 55-58].

Basé sur sa structure chimique, la gentamicine est le plus néphrotoxique parmi les des aminoglycosides (intraveineux), mais cela n'a pas été confirmé dans toutes les études comparatives. L'accumulation de la gentamicine dans le tissu du cortex rénal est saturable et elle est réduite si l'intervalle posologique est prolongé ; certaines études randomisées contrôlées ont effectivement trouvé une réduction de la néphrotoxicité en cas d'administration en dose journalière unique chez l'adulte et chez l'enfant. Cet effet préventif du traitement par dose journalière unique semble disparaître en cas de traitement prolongé de plus de sept jours, en tout cas chez l'adulte [55, 59, 60].

Les différents facteurs qui augmentent le risque de néphrotoxicité ou peuvent l'aggraver sont listés dans le tableau 2.2.

Le rythme circadien influence également la toxicité. En effet, lors de l'administration d'une dose journalière unique, la fréquence de néphrotoxicité était plus faible en cas d'administration diurne que nocturne [56]. La concentration résiduelle, bien que considérée comme facteur associé à la néphrotoxicité, est un prédicteur faible et relativement peu sensible de la néphrotoxicité et entre deux patients ayant les mêmes concentrations, l'un peut présenter des signes de toxicité et l'autre pas. Ceci pourrait être lié à une accumulation différente et excessive chez certains patients.

L'incidence de la néphrotoxicité chez l'adulte varie selon les études entre 8% et 26% selon les études. L'incidence chez le nouveau-né n'est pas bien connue, mais elle semble être plus basse que chez l'adulte. Les hypothèses formulées pour expliquer cette différence sont : a) un rapport volume rénal / volume du corps plus grand chez le nouveau-né, b) une accumulation plus faible dans le tubule contourné proximal à cause de l'immaturité du tubule, c) une sensibilité réduite à cause de l'immaturité des reins. Pourtant, certains nouveau-nés peuvent présenter des facteurs individuels qui les rendent plus sensibles.

Facteurs qui augmentent le risque de néphrotoxicité ou peuvent l'aggraver	
Facteurs liés au patient :	• fonction rénale diminuée • fonction hépatique perturbée • hypovolémie • anoxie • syndrome de détresse respiratoire • hyperbilirubinémie • perturbation des électrolytes
Facteurs liés au traitement :	• choix de la substance (risque avec la gentamicine > tobramycine) • durée du traitement (risque ↑ si la durée est > 3 jours, ↑↑ si la durée est > 10 jours) • administration en multiples doses journalières • concentrations résiduelles élevées
Comédication	• autres médicaments potentiellement néphrotoxiques (vancomycine, indométacine, furosémide, amphotéricine etc.)

Tableau 2.2 : Probables facteurs de risque et / ou de sévérité de la néphrotoxicité chez le nouveau-né [49, 55]

La fréquence de la néphrotoxicité primaire est plus faible que celle de la néphrotoxicité secondaire. Dans une méta-analyse d'études cliniques en pédiatrie (âge 0 à 20 ans) [59], l'incidence de la néphrotoxicité primaire était de 1.6% (30 cas sur 1878 patients). L'incidence de la néphrotoxicité secondaire était 4.4% resp. 15.9% en fonction du régime thérapeutique (dose journalière unique vs fractionnée) dans la même méta-analyse (cf. tableau 2.3 p. 36). Parmi 70 nouveau-nés à très petit poids de naissance, Giapros [57] a identifié 5 enfants avec un traitement prolongé qui ont développé une perturbation tubulaire avec hypokaliémie, hypophosphatémie et perte urinaire de calcium. Les symptômes se sont résolus en une à deux semaines après l'arrêt du traitement. Certains auteurs rapportent une fréquence de protéinurie plus élevée (jusqu'à 60% des nouveau-nés) [55].

2.3.4.2 Ototoxicité [49, 61]

Les aminoglycosides sont des facteurs potentiels d'ototoxicité cochléaire et vestibulaire chez l'animal et chez l'homme. Le mécanisme n'est pas complètement élucidé. Chez l'animal, les aminoglycosides peuvent être détectés dans les liquides lymphatiques de l'oreille interne et sont absorbés dans les tissus de cette dernière par un processus saturable et rapide. Après une période de diminution réversible de la fonction, les cellules ciliées externes entrent en apoptose et la perte de fonction devient irréversible. La destruction des cellules ciliées externes s'étend de la partie basale vers l'apex. La redistribution des aminoglycosides vers les cellules cochléaires continue encore quelques jours après l'arrêt de l'administration et est suivie par une phase d'élimination très lente (demi-vie estimée : 6 mois). Des effets similaires ont été observés en cas de toxicité vestibulaire. Selon un mécanisme postulé, l'apoptose des cellules serait la conséquence de la production de radicaux libres.

Des recherches pour trouver un traitement préventif à l'ototoxicité ont été réalisées et des stratégies encourageantes ont été développées lors d'études chez l'animal. Ainsi, chez le cochon d'inde, un co-traitement avec l'acide étacrynique ou la dexaméthasone a réduit la perte des cellules ciliées à travers une absorption diminuée. D'autres substances comme le salycilate ou des substances intervenant dans l'apoptose ont également montrés une diminution de la perte d'ouïe, sans qu'il n'y ait déjà de stratégie approuvée ou de résultats chez l'homme [62].

La toxicité se manifeste souvent de manière bilatérale, mais peut aussi être unilatérale. Les symptômes d'une atteinte cochléaire incluent un tinnitus, une surdité, une pression et parfois des douleurs. Les manifestations d'une atteinte vestibulaire peuvent être des étourdissements, des vertiges, une ataxie et un nystagmus. Les symptômes peuvent se développer en trois à cinq jours à quelques semaines et peuvent encore progresser après l'arrêt du traitement. L'ototoxicité est réversible chez environ 50% des patients, mais une surdité permanente est souvent observée chez des patients qui ont une perte d'ouïe supérieure à 25 dB et dont les symptômes ont débuté tardivement et ont progressé après l'arrêt du traitement. A noter que l'ototoxicité et la néphrotoxicité se manifestent rarement chez un même patient, de même que la toxicité vestibulaire et la toxicité cochléaire sont rarement vues chez un même patient.

La susceptibilité à la toxicité cochléaire est au moins partiellement influencée par des facteurs génétiques. En effet, deux mutations dans la sous-unité 12s de l'ARNr mitochondrial ont été identifiées dont une, la mutation A1555G, est présente chez 17 à 33% des patients subissant un effet ototoxique. Un test commercial existe pour détecter cette mutation. D'autres facteurs qui ont été associé à une ototoxicité sont les suivants (liste non exhaustive) : la durée du traitement, la dose cumulative, les concentrations sériques, un traitement concomitant par des diurétiques de l'anse ou la vancomycine, un environnement bruyant, un traitement récent par un aminoglycoside, l'âge, une fonction rénale diminuée ou l'hémodialyse. La netilmicine présente chez l'animal, mais aussi dans des études chez l'homme, l'incidence d'ototoxicité la plus basse. Le potentiel ototoxique de la gentamicine semble équivalent à celui de la tobramycine, qui est probablement un peu plus bas que celui de l'amikacine.
Bien que des concentrations sériques très élevées puissent causer des dégâts vestibulaires et cochléaires, la relation concentration – toxicité n'est pas claire et beaucoup de patients atteints n'ont pas eu de taux sériques « toxiques », c'est-à-dire supérieurs aux valeurs de référence habituels pour le résiduel et le pic. La durée du traitement et la dose cumulative sont plus importants que la concentration sérique et la majorité des patients avec des effets sévères ont reçu un traitement prolongé. Black a analysé les dossiers de 33 patients ayant subi une toxicité vestibulaire permanente suite à un traitement par de la gentamicine. Trente-deux ont eu un traitement de plus de 10 jours (marge : 11 à 81 jours) ou de multiples traitements sur une période allant jusqu'à 418 jours. Les concentrations sériques étaient connues chez 10 patients, dont uniquement 4 ont eu des taux résiduels supérieur à 2 mg/L [63].

Chez le nouveau-né, les facteurs de risque d'une surdité neurosensorielle (SNHL) et l'association aux aminoglycosides ont été également investigués. L'incidence d'une surdité chez le nourrisson et l'enfant jeune est de 0.1 à 0.2%, mais elle augmente chez les nouveau-nés admis aux soins intensifs

néonataux (1.5%) et avec les complications périnatales (p.ex. 7.5% des enfants sous ECMO, avec une marge de 3% à 21% dans les différentes études). Des facteurs de risque pour une SNHL sont la durée de la ventilation assistée, la durée du séjour aux soins intensifs néonataux et un très petit poids de naissance [64]. Une étude prospective [65] a examiné 508 nouveau-nés traités par la tobramycine au niveau d'une perte auditive à l'aide de l'A-ARB (automated auditory brainstem response). Le critère d'inclusion était la présence d'au moins un facteur de risque (non-médicamenteux). Ainsi, 60% des nouveau-nés admis aux soins intensifs de néonatologie et traités par la tobramycine ont subi un A-ARB. Au total, chez 35 patients sur 508 on a diagnostiqué une perte auditive avec l'A-ARB (6.9%). Ni l'exposition en terme de durée (> 5 jours, n=135), ni la dose totale, ni les concentrations sériques (pic > 12 mg/L, n=6, résiduel > 2 mg/L, n=9) n'étaient associées à une perte auditive. Robertson et coll. [66] ont analysé la relation entre l'ototoxicité des médicaments et la SNHL à 4 ans chez des enfants ayant survécu à une insuffisance respiratoire néonatale sévère (n=81). Une association entre la perte auditive et une thérapie prolongée (> 7 jours) par un aminoglycoside a été prouvée, mais uniquement en cas de comédication avec un diurétique de l'anse ($p<0.001$), pas en monothérapie. Fligor [67] a analysé les données de 111 enfants ayant eu une EMCO, dont 29 ont développé une SNHL (diagnostiquée entre l'âge de 4 mois à 8 ans). Une durée de traitement par un aminoglycoside de 14 jours ou plus a été identifiée comme facteur associé au délai jusqu'à la présentation d'une SNHL. Une étude cas-contrôle avec 8 prématurés a également identifié la durée du traitement et la dose cumulative comme facteurs associés [68].

L'incidence de la toxicité cochléaire causée par les aminoglycosides est difficile à établir puisqu'elle peut s'installer sans que le patient ne la remarque. Les chiffres cités dans la littérature varient alors en fonction de la méthode utilisée pour contrôler la fonction cochléaire et de la définition d'une perte auditive. Une audiométrie à haute fréquence rend l'incidence faussement trop élevée, alors que l'incidence des cas observés en clinique est plus basse, car peu de patients se plaignent de problèmes d'ouïe. Chez l'adulte, l'incidence se situe probablement entre 2 et 14%. L'incidence de la toxicité vestibulaire est encore plus difficile à investiguer comme un éventuel dégât, car elle peut être compensée par la vision et la proprioception. On trouve des chiffres entre 1.4 à 6% en faisant un électronystagmographe.

Dans les études cliniques pédiatriques et néonatales, l'ototoxicité est un événement plus rare que chez l'adulte (peut-être à cause d'une durée de traitement souvent plus courte et autour des 3 jours). Trois études cliniques inclues dans la méta-analyse néonatale de Rao (n total = 195) ne rapportent aucun cas d'ototoxicité, alors qu'une autre étude (n=80) rapporte 3 cas [53]. Celle de Nestaas [52] rapporte un cas sur 210 nouveau-nés et dans la méta-analyse pédiatrique de Contopoulos [59] l'incidence combinée était de 2.1% (18 cas, n=842). Parmi les études ayant testé la fonction vestibulaire, (n total = 415). Aucun cas de toxicité n'a été observé.

En conclusion, l'ototoxicité causée par les aminoglycosides semble être un événement rare chez le nouveau-né, possiblement transitoire et retardé. La présence d'autres facteurs de risque est probablement plus importante que l'administration du médicament seul. De même que chez l'adulte, elle n'est pas clairement associée aux concentrations sériques, mais plutôt à la durée du traitement et possiblement à la dose cumulative.

2.3.4.3 Blocage neuromusculaire

Il s'agit d'un événement rare mais potentiellement fatal, qui peut se produire après l'administration d'aminoglycosides. En général, il a été observé lors d'administration concomitante d'autres médicaments interférant avec la transmission neuromusculaire ou en cas de maladies neuromusculaires sous-jacentes, d'hypocalcémie ou hypomagnésiémie. Les symptômes incluent une faiblesse de la musculature respiratoire, une paralysie flasque et des pupilles dilatées. Une augmentation rapide des concentrations sériques, comme lors d'administration iv en bolus, est un facteur de risque ; une perfusion sur 20 à 30 minutes surtout chez des patients recevant des doses élevées peut prévenir un blocage neuromusculaire [10, 49, 61].
Le blocage neuromusculaire secondaire aux aminoglycosides n'est pas décrit chez l'enfant [51, 69].

2.3.5 Régime thérapeutique

Voie d'administration : La gentamicine est administrée par voie intraveineuse ou intramusculaire ; la voie intramusculaire est recommandée par l'OMS en raison de l'accès limité à l'équipement nécessaire pour une perfusion intraveineuse dans les pays en voie de développement [52]. L'administration iv se fait souvent en perfusion intraveineuse sur 30 minutes, voire 60 minutes, mais l'administration en bolus ou en injection lente sur 2 – 3 minutes est également possible [69]. Des injections intraventriculaires et intrathécales ont été décrites pour des méningites, ainsi que l'application peri- et intraoculaire [10].

2.3.5.1 Schéma posologique

Le schéma posologique traditionnel consiste en plusieurs doses par jour (multiple daily dosing, MDD). Depuis plusieurs années, l'administration d'une dose quotidienne unique (once daily dosing, ODD) est discutée. Pour les enfants prématurés, certains schémas proposent un intervalle prolongé de 36 à 48 heures (extended-interval dosing, EID).
Les concepts suivants étayent l'idée du bénéfice d'un schéma ODD, respectivement EID, par rapport au schéma MDD [53]:

- Efficacité concentration-dépendante
- Effet post-antibiotique
- La résistance adaptative peut être évitée et l'éradication bactérienne est plus importante
- La néphrotoxicité semble être liée à un taux résiduel élevé mais n'augmente pas en présence d'un pic élevé
- L'élimination rénale chez le nouveau-né est lente et l'augmentation de l'intervalle pourrait diminuer la toxicité en permettant l'élimination d'une fraction plus importante de la substance
- La majorité des nouveau-nés ne reçoivent qu'un traitement de 48 – 72 heures. Le schéma ODD ou EID permettrait d'atteindre un pic efficace sans résiduel trop élevé et un monitoring des taux ne serait plus nécessaire chez ces enfants.

Plusieurs études et revues publiées comparent le schéma ODD/EID avec le schéma traditionnel ou rapportent le développement d'un tel schéma posologique chez le nouveau-né. Le tableau 2.3 liste les trois méta-analyses pédiatriques trouvées dans la littérature[1]. Elles analysent des études cliniques comparant l'ODD au MDD. Elles suggèrent que le traitement ODD permet d'obtenir des taux sériques thérapeutiques chez plus d'enfants que le traitement MDD, sans qu'une supériorité ou infériorité en termes d'*outcome* clinique ne soit démontrée. Il faut se rappeler qu'en cas d'infection sévère, les aminoglycosides ne sont pas donnés en monothérapie et que le deuxième antibiotique est responsable en grande partie de l'efficacité. Le risque néphrotoxique est possiblement plus faible avec l'ODD.
Chez les grands prématurés et les nouveau-nés de moins de 2000 g à la naissance, un intervalle supérieur à 24 heures est probablement nécessaire pour obtenir un taux résiduel < 2 mg/L [52, 70-73]. Il faut cependant considérer que l'intervalle de 48 heures proposé par certaines références pour les grands prématurés pourrait être trop long pour contrôler la réplication des bactéries [69, 73]. De plus la durée et l'importance de l'effet post-antibiotique ne sont pas clairement élucidées. Dans ce contexte, il faut aussi noter que l'ODD chez l'adulte est optimisé pour produire un C_{max}/CMI de 10, et par conséquent des valeurs de pic entre 15 – 25 mg/L (vs 5 – 10 mg/L en cas de MDD) ; les études chez le nouveau-né ont par contre presque toutes ciblé la même marge thérapeutique pour l'ODD que pour le MDD [10, 48].

2.3.5.2 Dose de charge

La valeur du taux au pic dépend du V_d. En raison du V_d plus important du nouveau-né prématuré ou à terme, la dose relative nécessaire pour obtenir un pic suffisant est plus importante que chez l'adulte. Deux petites études prospectives, randomisées et contrôlées (n=36 resp. 26) ont montré qu'avec le schéma MDD traditionnel de 2.5mg/kg/dose, sans dose de charge, uniquement 6% et 38% des nouveau-nés et prématurés, respectivement, ont un taux pic initial de ≥ 5 mg/L. L'importance d'une dose de charge est plus grande chez les enfants d'un AG inférieur à 34 semaines [74, 75]. D'autres études rétrospectives ou prospectives supportent ces résultats [53, 72, 74, 76-80]. Une dose de charge est alors recommandée surtout pour les prématurés avec un schéma MDD traditionnel (comme celui du Compendium Suisse, tableau 2.4 p. 37) sans laquelle un sous-dosage au début du traitement est probable [69].

2.3.5.3 Choix du schéma posologique

Dans la littérature, une multitude de schémas posologiques est publiée. Le tableau 2.4 résume différents schémas posologiques proposés par divers livres de référence pédiatriques et par le Compendium Suisse des médicaments.

[1] Recherche Pubmed par mots clés MESH : aminoglycosides, newborn, infant, child ; limites : meta-analysis

Référence	Rao, et al (2006) [53]	Contopoulos, et al. (2004) [59]	Neestaas, et al. (2005) [52]
Description des études incluses	- Contrôlées, randomisées ou quasi-randomisées - 11 études incluses, portant sur 574 NN, toutes les études ont utilisé 4-5mg/kg/j	- Contrôlées, randomisées - 24 études incluses, dont 6 chez des NN, et 11 avec la gentamicine (dont 4 avec des NN*)	- Contrôlées (contrôle prospectif ou rétrospectif) - 16 études incluses portant sur 823 NN (dont 14 avec la gentamicine**)
Critères d'inclusion	- Pas de différence entre les deux bras par rapport à l'antibiotique associé, dose de charge, voie d'administration - Différence de la dose journalière totale max. 25 % entre les deux bras	- Différence de la dose journalière totale max. 25 % entre les deux bras - Age des enfants inclus max. 20 ans	- Différence de la dose journalière totale max. 20 % entre les deux bras - Le même aminoglycoside dans les deux bras - Différence d'intervalle au moins 50% dans les deux bras. - Age < 30 jours au début du traitement
Objectif	Comparaison de l'efficacité et la sécurité de la gentamicine en ODD vs MDD chez des nouveau-nés avec une sepsis suspecté ou prouvé.	Evaluer l'efficacité et la sécurité des aminoglycosides en ODD vs MDD chez des enfants	Comparaison de l'efficacité et de la sécurité de la gentamicine en ODD vs MDD chez des NN
Mesure d'*outcome*	1) Efficacité clinique : clairance d'une septicémie prouvée 2) Efficacité pharmacocinétique : échec dans l'atteinte de pics ≥ 5 mg/L, échec dans l'absence de résiduel > 2 mg/L (*outcomes* négatifs) 3) Ototoxicité auditive et vestibulaire 4) Néphrotoxicité primaire et secondaire‡	1) Efficacité clinique : échec microbiologique ou clinique (*outcome* négatif) 2) Néphrotoxicité primaire ou secondaire‡ 3) Ototoxicité	1) Taux sériques à l'intérieur / hors de la marge thérapeutique 2) Echec du traitement et toxicité (Définitions utilisées : selon l'étude individuelle)
Résultat	1) Efficacité clinique : la méta-analyse n'a pas montré de différence significative, (études = 3, patients = 36) 2) Echec dans l'atteinte de pic de ≥ 5 mg/L : Seule une étude a trouvé une différence significative en faveur de l'ODD, mais la méta-analyse est en faveur de l'ODD (RR 0.22, IC 95% 0.11-0.47, NNT 8, 9 études, n=422). Echec dans l'absence résiduel > 2 mg/L : 4 sur 11 études ont trouvé une différence en faveur de l'ODD, la méta-analyse est également en faveur de l'ODD (RR 0.38, IC 95% 0.27-0.55, NNT=4, 11 études, n=503) 3) Ototoxicité auditive (4 études) : uniquement 3 cas reportés. Ototoxicité vestibulaire : aucune étude ne l'a testée 4) Néphrotoxicité (8 études) : pas de différence significative Remarque : 5 sur 7 enfants < 32 semaines AG (uniquement 1 étude à inclus des enfants < 32 semaines) ont eu des taux > 2mg/L, dans les deux groupes	La durée du traitement était ≤ 10 jours pour la majorité de patients. 1) Efficacité clinique **:** Globalement, il n'y avait pas de différence en terme d'efficacité (13 études). En analysant les différentes substances, moins d'échecs étaient observés sous amikacine en ODD qu'en MDD (4 études). 2) Pas de différence par rapport à la néphrotoxicité primaire (20 études, n=1878). La méta-analyse de la néphrotoxicité secondaire favorise l'ODD : RR 0.33 (IC 95% 0.12-0.89, p=0.03, 5 études, n=138) 3) Pas de différence par rapport à l'ototoxicité. Au total, 18 cas d'ototoxicité (n=842) ont été rapportés suite à un test auditif, dont aucun en NICU et 5 avec la gentamicine. Aucun cas de toxicité vestibulaire n'a été rapporté (n=415).	1) Taux pic hors de la marge : 25.6% (MDD) vs 8.2% (ODD). Taux résiduel hors de la marge : 30.4% (MDD) vs 6.1% (ODD). Le RR pour un pic hors de la marge est 0.5 (IC 95% 0.26 – 0.94, p=0.033), le RR pour un résiduel hors de la marge est 0.36 (IC 95% 0.25 – 0.56 p<0.001, 12 études, 11 avec la gentamicine) 2) 2 cas d'échec de traitement (sur 555 NN en 9 études). Néphrotoxicité : 1 étude a observé au moins une concentration de créatinine augmentée chez 30 sur 40 NN, une étude a rapporté la présence des protéines dans les urines chez les 20 NN inclus dans l'étude. 12 études portant sur 589 NN ont investigué la néphrotoxicité. En raison de la différence important de la définition de la néphrotoxicité, une méta-analyse n'était pas possible. Ototoxicité : un cas sur 210 NN (4 études).
Conclusion des auteurs	**L'évidence actuelle est insuffisante pour conclure quel type de traitement (ODD ou MDD) est supérieur, ni au niveau efficacité ni au niveau toxicité. Les données pharmacocinétiques suggèrent une supériorité du traitement ODD (moins de taux infra-thérapeutiques et toxiques) chez des enfants à > 32 semaines de gestation.**	**L'approche ODD est aussi efficace et sûre que le MDD en pédiatrie, mais diminue les coûts et facilite l'administration.**	**Un traitement ODD permet d'atteindre des taux thérapeutiques plus fréquemment qu'un traitement MDD. Pour le pic, la différence devient plus importante dans les études utilisant un taux pic plus élevé. Un monitoring est nécessaire avec le traitement ODD puisque 8% des pic et 6% des résiduels sont hors de la marge thérapeutique. Aucune différence significative n'a été trouvée en termes d'efficacité clinique ou toxicité.**

Tableau 2.3 : Méta-analyses d'études comparant un traitement ODD à un traitement MDD. NN=nouveau-nés

‡ Néphrotoxicité primaire : augmentation de la créatininémie ou diminution de la Cl_{cr}, seuil selon l'étude individuelle. Néphrotoxicité secondaire : excrétion des protéines ou phospholipides

* Ces études sont aussi incluses dans la revue de Rao 2006

** 9 de ces 14 études sont également inclues dans la revue de Rao 2006. 4 études avaient un contrôle historique alors qu'une étude prospective a comparé un traitement EID à un traitement ODD.

Age	*Dose et intervalle*
The Harriet Lane Handbook [42]	
≤ 29 semaines, 0 – 7 jours	5 mg/kg/dose, 48 heures
≤ 29 semaines, > 7 jours	4 mg/kg/dose, 36 heures
30 – 33 semaines, 0 – 7 jours	4.5 mg/kg/dose, 36 heures
30 – 33 semaines, > 7 jours	4 mg/kg/dose, 24 heures
34 – 37 semaines, 0 – 7 jours	4 mg/kg/dose, 24 heures
34 – 37 semaines, > 7 jours	4 mg/kg/dose, 18 – 24 heures
> 37 semaines, 0 – 7 jours	4 mg/kg/dose, 24 heures
> 37 semaines, > 7 jours	4 mg/kg/dose, 12 – 18 heures
BNF for children [81]	
< 32 semaines	4 – 5 mg/kg/dose, 36 heures
≥ 32 semaines	4 – 5 mg/kg/dose, 24 heures
Ou	
< 29 semaines	2.5 mg/kg/dose, 24 heures
29 – 35 semaines	2.5 mg/kg/dose, 18 heures
> 35 semaines	2.5 mg/kg/dose, 12 heures
Neofax [82]	
≤ 29 semaines, 0 – 7 jours ou asphyxie significative, PCA, traitement par indométacine	5 mg/kg/dose, 48 heures
≤ 29* semaines, > 7 jours	4 mg/kg/dose, 36 heures
30 – 34 semaines, 0 – 7 jours	4.5 mg/kg/dose, 36 heures
30 – 34 semaines, > 7 jours	4 mg/kg/dose, 24 heures
≥ 35 semaines	4 mg/kg/dose, 24 heures
Neonatal formulary [69]	
Jour 1 à 3 du traitement	5 mg/kg/24 heures
Si résiduel après la 3ème dose > 2 mg/L	5 mg/kg/36 heures
Drug Doses [83]	
< 1200 g, 0 – 7 jours	5 mg/kg/dose, 48 heures
< 1200 g, > 7 jours	5 mg/kg/dose, 36 heures
1200 – 2500 g, 0 – 7 jours	5 mg/kg/dose, 36 heures
1200 – 2500 g, > 7 jours	5 mg/kg/dose, 24 heures
Nouveau-né à terme, 0 – 7 jours	5 mg/kg/dose, 24 heures
Nouveau-né à terme, > 7 jours	8 mg/kg/jour le jour 1, puis 6 mg/kg/jour
Compendium Suisse des médicaments 2009, Garamycine®	
Prématuré ou nouveau-né < 1 semaine	5 – 6 mg/kg/24 heures ou 2.5 – 3 mg/kg/12 heures
Nouveau-né > 1 semaine	7.5 mg/kg/24 heures ou 2.5 mg/kg/8heures

Tableau 2.4 : Schémas posologiques de la gentamicine, selon différents livres de références

Les méta-analyses (tableau 2.3) montrent que les schémas ODD/EID sont généralement plus performants pour atteindre des taux au pic ≥ 5 mg/L et des taux résiduels < 2 mg/L que les schémas MDD. Cependant ils ne sont pas tous performants de manière égale, et un schéma donné ne l'est pas pour tous les groupes d'AG. Murphy [84] a simulé la performance de six schémas posologiques différents sur la base des données pharmacocinétiques de 293 nouveau-nés : le schéma du Neofax[2] a montré une bonne performance pour obtenir un résiduel < 2 mg/L (95%) et un pic entre 5 – 12.5 mg/L (89%). Ces données sont cohérentes avec une étude prospective [85], qui rapporte un pic ≥ 5 mg/L chez

[2] Murphy a utilisé le Neofax 2000, ce protocole diffère de celui de la version 2007 ; l'intervalle pour les bébés de 30 à 37 semaines AG est plus longue (48 à 36 heures).

93% et un résiduel < 2 mg/L chez 94% des patients. Le schéma de Hansen et coll. [80] (3 mg/kg/24 heures chez les < 35 semaines, 4 mg/kg/24 heures chez les ≥ 35 semaines) n'atteint un pic ≥ 6 mg/L que chez 79% des nouveau-nés < 35 semaines, et produit potentiellement plus de taux résiduels > 2mg/L que le protocole du Neofax [84]. Si un rapport C_{max}/CMI situé entre 8 et 10 est souhaité pour un germe avec une CMI de 1 mg/L, la performance devient plus faible ; une adaptation de la posologie peut s'avérer nécessaire. En conclusion, la performance des schémas peut varier significativement. Idéalement le schéma choisi devrait être évalué pour les nouveau-nés de l'institution donnée avec les concentrations que l'on souhaite atteindre [48].

2.3.6 Therapeutic drug monitoring

Le but du TDM de la gentamicine est a) d'éviter une toxicité et b) d'augmenter la probabilité d'une efficacité thérapeutique en évitant un sous-dosage. Actuellement, les livres de référence pédiatriques cités dans le tableau 2.4 recommandent un monitoring des concentrations sériques. La marge thérapeutique de référence pour le taux pic varie selon la référence ; les limites indiquées se situent généralement entre 4 mg/L et 12 mg/L, ceci pour les schémas MDD et ODD. En considérant la CMI moyenne des pathogènes, un taux pic vers la limite supérieure semble plus raisonnable.
Généralement, la valeur limite pour le taux résiduel est < 2 mg/L voire plus bas en cas d'ODD. Avec un schéma MDD, la probabilité d'atteindre des taux thérapeutiques pic sans avoir des taux résiduels trop élevés est moins bonne qu'avec un schéma ODD et un monitoring des deux taux est nécessaire [69, 84]. Chez l'adulte il n'est plus recommandé de doser le pic en cas d'un schéma ODD [5], et certains auteurs appliquent la même instruction pour le nouveau-né, car l'ODD en schéma performant permet d'atteindre des concentrations pic > 5 mg/L dans la majorité des cas [69, 84]. Les références pédiatriques déjà citées recommandent généralement un premier dosage à la troisième dose parce que beaucoup de traitements sont arrêtés à ce moment (suspicion d'infection non confirmée) et une toxicité ne se produit que très rarement en cas de traitement de < 72 heures.
Le prélèvement sanguin pour le taux pic est généralement fait 30 – 60 minutes après la fin de l'administration, le taux résiduel dans les 30 min avant la prochaine dose [42, 82].

2.3.6.1 Aspects procéduraux

Matrices alternatives: Un dosage dans la salive serait un concept intéressant, mais la corrélation entre les taux plasmatiques et salivaires est controversée, probablement à cause d'une distribution lente dans la salive. Aucune corrélation n'a été trouvée avec le schéma MDD et chez des enfants atteints de mucoviscidose, mais la corrélation était bonne avec le schéma ODD chez des enfants avec des infections non compliquées [86, 87].

Concordance entre différentes voies de prélèvement : Les rares études indiquent que les taux par prélèvement capillaire correspondent à ceux par prélèvement veineux (tobramycine) et à ceux obtenu par prélèvement sur un cathéter artériel ombilical (gentamicine). Un prélèvement sur une chambre implantable ne donne pas des valeurs équivalentes à celles obtenues par prélèvement périphérique

ou capillaire ; la différence entre les deux valeurs dépend du temps entre l'administration et le moment de prélèvement (gentamicine, tobramycine) [88-91].

Aspects analytiques : Les aminoglycosides peuvent être inactivés en présence des beta-lactames dans l'échantillon. L'importance de cette incompatibilité dépend de la substance (la tobramycine est plus sensible que la gentamicine), la concentration, le délai jusqu'à l'analyse et la température. Il est recommandé d'effectuer l'analyse dans les deux heures après le prélèvement ou de garder l'échantillon au congélateur pour éviter une diminution trompeuse de la concentration mesurée. Comme la majorité des patients reçoivent un traitement combiné, il faut considérer cette éventuelle inactivation en cas de concentration étonnamment basse, surtout suite à un délai d'analyse long [23, 92, 93].

Méthode d'individualisation : La méthode d'ajustement linéaire n'est pas applicable puisqu'elle ne permet pas d'adapter l'intervalle et la dose. La méthode d'ajustement linéaire selon l'AUC n'est pas documentée chez l'enfant et l'AUC de référence n'est pas validée dans cette population. Plusieurs algorithmes de posologie en néonatologie ont été publiés, mais peu font référence à la suite du traitement en fonction de la concentration mesurée. Parmi les livres de référence, le Neofax [82] est le seul à donner des instructions sur l'adaptation du traitement en fonction du taux résiduel mesuré 24 heures après la première dose (recommandé seulement dans des situations spécifiques). L'intervalle à choisir est alors de 24 heures si le taux est ≤ 1mg/L, et de 36 heures et 48 heures si le taux est 1.1 – 2.3 ou 2.4 à 3.2 mg/L, respectivement.
Pour calculer les paramètres pharmacocinétiques, le modèle monocompartimental peut être utilisé si la durée de traitement est < 15 jours car la phase *γ* de l'élimination est négligeable dans ce cas [8]. Dans ce cas, les moments de prélèvement les plus sensibles pour estimer les paramètres pharmacocinétiques sont à la fin de la perfusion (moment de la concentration sérique maximale) pour le V_d et environ 1.5 demi-vie plus tard pour la vitesse d'élimination et la clairance. Pour la gentamicine chez le nouveau-né, cela correspond à 6 à 18 heures après la fin de la perfusion. Le taux juste avant la prochaine dose n'est pas adéquat, car l'imprécision analytique est la plus grande à ce moment. Dans la pratique, le deuxième taux peut être fait entre 12 et 15 heures [10, 48].
La construction d'un nomogramme pour adapter la posologie en fonction de taux prélevés aléatoirement (p. ex. pour profiter des prélèvements effectués pour le dosage d'autres composés) n'a pas encore été possible chez le nouveau-né [94].

2.3.6.2 Evaluation du TDM des aminoglycosides en néonatologie et en pédiatrie

Aucune étude prospective contrôlée évaluant l'*outcome* orienté patient du TDM en néonatologie n'a été identifiée[3]. Pour la pédiatrie, une étude prospective avec un contrôle rétrospectif a été publiée par Ho [95]. L'étude a comparé la durée moyenne de fièvre chez des enfants (1 – 18 ans) de deux groupes en oncologie pédiatrique. Dans le premier groupe (n=52), le traitement par la gentamicine a été individualisé par une unité TDM selon la méthode de Sawchuk et Zaske avec trois concentrations

[3] Recherche Pubmed, mots-clés MESH : aminoglycoside, newborn ; limite : clinical trial

(une pré- et deux post-doses) mesurées entre la troisième et la sixième dose. Dans le deuxième groupe (rétrospectivement, n=25) l'adaptation a été faite par les médecins seuls. La durée moyenne de fièvre était significativement plus courte chez le groupe unité TDM (2.8 ± 2.4 jours vs 9.0 ± 8.8 jours). Cependant, les facteurs influençant la durée de la fièvre n'ont pas tous été identifiés. Le nombre de dosages par patients et les changements de posologie étaient moins fréquents dans le groupe avec service TDM.

Toutes les autres études en néonatologie et en pédiatrie n'évaluent que des indicateurs du système, essentiellement le nombre de patients ayant des concentrations dans la cible. Ce sont des études qui comparent alors différentes stratégies de TDM et évaluent la prédictibilité du dosage pour les futures concentrations.
Une étude prospective [74] a évalué l'utilité des dosages après la première dose pour prédire les taux à l'équilibre chez le nouveau-né dans la première semaine de vie. Les taux obtenus à une heure post-perfusion (pic) et 30 min avant la 2ème dose (résiduel) ont été utilisés pour estimer les taux suivants selon la méthode de Sawchuk et Zaske et un modèle monocompartimental. En cas de prédiction d'un taux pic hors de la marge de 5 – 10 mg/L et / ou un taux résiduel ≥ 2 mg/L, la posologie a été adaptée. Chez 8 sur 16 enfants, une adaptation a été faite. Les taux à l'état d'équilibre[4] étaient dans la cible chez 13/16 patients (pic) resp. 14/16 patients (résiduel). Deux enfants ont eu un taux résiduel de 2 mg/L et 2.1 mg/L, respectivement. Les auteurs ont alors conclu que les taux après la 1ère dose peuvent servir pour prédire les futures concentrations malgré les changements physiologiques dans la 1ère semaine de vie et que des concentrations supplémentaires ne sont pas nécessaires. Glover [76] a conduit une étude rétrospective dans les unités de soins intensifs néonataux de trois hôpitaux. Il a comparé le traitement MDD de gentamicine (dosages sanguins selon considération du médecin; deux hôpitaux, n=208) avec l'individualisation du traitement (AD) suite aux taux après la 1ère dose[5] (prélèvements à 2 et 12 heures post-perfusion, dose de charge 5 mg/kg, un hôpital, n=101). Le groupe AD a eu moins de dosage (MDD : 2.9 ± 1.6 et 2.6 ± 1.5 vs AD : 2.1 ± 0.4 ; $p< 0.01$) et moins d'ajustement de la posologie (6% vs 42%, $p<0.001$). Bien que de manière statistiquement non significative, les patients dans le groupe AD ont eu moins de jours de traitement et moins de doses par jour.

De Hoog [20] a évalué la prédictibilité (pour le taux résiduel) de deux stratégies d'individualisation : adaptation de l'intervalle selon une méthode pharmacocinétique avec ou sans approche bayésienne. De plus, la performance prédictive de ces deux modèles a été comparée à la prédictibilité du schéma initial sans TDM (4 mg/kg, toutes les 24 à 48 heures en fonction de l'AG). La méthode non bayésienne a sous-estimé le plus le taux résiduel, mais aucun des deux modèles n'avait une meilleure prédictibilité que celle du schéma initial sans TDM. L'auteur a alors conclu que le dosage précoce de la tobramycine n'est pas utile chez le nouveau-né dans la première semaine de vie.

[4] Pas de définition sur la manière d'estimer le moment de l'équilibre.
[5] Méthode pas décrite

2.3.6.3 Evaluation du TDM des aminoglycosides chez l'adulte

Van Lent-Evers [28] a évalué la balance coûts-efficacité et l'impact sur l'*outcome* clinique d'un service pharmacocinétique proactif (ATM) versus la pratique courante du TDM. L'étude était multicentrique (4 hôpitaux), prospective et contrôlée. Les critères d'exclusion étaient un âge < 18 ans, une Cl_{cr} < 20 mL/min, la mucoviscidose, un traitement par gentamicine de moins de 48 heures. Dans le groupe contrôle (9 premiers mois de la période d'étude, n=107), le traitement initial et les dosages ont été prescrits par le médecin en charge du patient. L'interprétation et une recommandation de posologie ont été faites (basé sur la méthode de Sawchuk et Zaske) et ont été communiquées par téléphone au médecin. Dans le groupe ATM (deuxième moitié de la période d'étude, n=105), un pharmacien a été contacté par le médecin avant le début du traitement. La dose de charge et la dose d'entretien initiale étaient basées sur la pharmacocinétique de population, les caractéristiques du patient, le site d'infection et le germe suspecté. Un taux post- et pré-dose ont été mesurés après la première ou deuxième dose ; l'individualisation de la posologie s'est faite par une approche bayésienne et a été communiquée au médecin. Dans le groupe ATM, il y avait plus de patients septiques et moins avec une infection dermique ou du tissu mou. Il n'y avait pas de différences démographies significatives entre les deux groupes.

La mortalité n'était pas significativement différente entre les deux groupes (ATM : 8.6%, contrôle 14.2%), mais dans le sous-groupe avec une infection à gram négatif à l'admission, la mortalité était plus basse dans le groupe ATM (p=0.023). La durée d'hospitalisation était plus courte dans le groupe ATM (20.0 ± 1.40 vs 26.3 ± 2.9 jours, p=0.045) ainsi que la durée de traitement par la gentamicine (5.9 vs 8.0 jours, p<0.001). L'incidence de néphrotoxicité primaire (augmentation de la créatininémie de 40 µmol/L) était plus basse dans le groupe ATM (2.9% vs 13.4%, p< 0.01). Les coûts totaux étaient plus bas dans le groupe ATM que dans le groupe contrôle. A noter que chez 25 patients (19.8%) du groupe contrôle, aucun dosage n'a été fait, bien que le nombre moyen de dosages était similaire : ATM, 2.5 (2 – 4) et contrôle 2.2 (0 – 6).

Burton [96] a comparé le bénéfice d'une individualisation par approche bayésienne sur le TDM effectué selon l'expérience du médecin. Son étude prospective, randomisée et contrôlée portait sur 147 patients sous traitement par un aminoglycoside. La durée d'hospitalisation a été significativement plus courte dans le groupe bayésien (16.0 vs 20.3 jours). L'auteur a également trouvé une tendance de néphrotoxicité diminuée dans le groupe bayésien. D'autres études ont trouvé des résultats cohérents, montrant que l'individualisation du traitement par le TDM peut améliorer l'*outcome* du patient et diminuer les coûts [34, 35]. A noter que cette étude, ainsi que presque toutes les études évaluant l'efficacité du TDM, ont été réalisées avant l'introduction des schémas ODD.

2.3.6.4 Conclusion

En reprenant le but du monitoring – prévenir les effets toxiques et améliorer l'efficacité – et en l'absence d'études cliniques spécifiques, le rationnel du TDM en néonatologie est surtout lié à la capacité limitée qu'ont les schémas posologiques publiés à atteindre les concentrations cibles définies chez les nouveau-nés. Le TDM (avec une méthode pharmacocinétique) permet de mieux atteindre ces concentrations, surtout si l'on vise un taux pic autour de 10 mg/L [48] Si l'adaptation du traitement

ne se fait pas par une approche pharmacocinétique (avec ou sans données de population), un TDM précoce (avant le troisième jour) ne semble pas supérieur à un schéma ODD performant. Cependant il n'existe pas d'étude qui compare l'issue des patients ayant eu un TDM après la 1ère ou 3ème dose, *en utilisant la même méthode d'adaptation.*

Par rapport à la néphrotoxicité, un suivi des concentrations sériques pourrait être avantageux en cas de traitement de plus de 3 jours ou chez des nouveau-nés dans des situations cliniques particulières (PCA, ECMO etc.). L'utilité de mesurer les concentrations sériques pour diminuer l'ototoxicité est douteuse. Il vaut probablement mieux essayer de contrôler les autres facteurs de risques (comme p.ex. l'administration de furosémide, la durée du traitement) ou de considérer un autre antibiotique et un dépistage de SNHL chez les enfants à risque. La concentration sérique est un bon indicateur de la fonction rénale et peut servir à l'évaluer qualitativement chez le nouveau-né à la place de la créatinine sérique.

Chez l'adulte, le TDM a été montré comme pouvant réduire les effets indésirables, la mortalité et la durée d'hospitalisation.

2.4 Vancomycine

La vancomycine est utilisée en combinaison pour le traitement initial des infections nosocomiales chez le nouveau-né, en cas d'infection à CoNS confirmée ou suspectée et en cas d'infection à MRSA. La substance est également utilisée de manière empirique en cas d'infection associée à un CVC [45, 97].

2.4.1 Effet microbiologique

La vancomycine appartient à la famille des glycopeptides. La substance est bactéricide par inhibition de la biosynthèse de la paroi des bactéries. De plus, elle altère la membrane cytoplasmique et inhibe la synthèse d'ARN. Elle est active sur les bactéries à gram positif, les aérobes ainsi que les anaérobes. Parmi les bactéries normalement sensibles, il y a les staphylocoques (y compris les souches résistantes à la méthicilline) et *Clostridium* (y compris *difficile*). La vancomycine est bactériostatique sur les entérocoques [98].

L'activité antibactérienne de la vancomycine est vraisemblablement concentration-indépendante et temps-dépendante. La majorité des modèles *in vitro* et des études chez l'animal suggèrent qu'une fois la concentration minimale bactéricide (CMB) atteinte ou la CMI dépassée de quatre à cinq fois, une augmentation supplémentaire de la dose n'ajoute pas d'effet supplémentaire. Cependant, toutes les études *in vitro* n'ont pas confirmé une activité concentration-indépendante. Les (rares) études de pharmacodynamie chez l'adulte n'étaient pas concluantes, certaines proposent plutôt une relation AUC/CMI [99, 100].

La vancomycine induit également un effet post-antibiotique dont la durée dépend de la concentration et du germe.

Une souche avec une CMI ≤ 4 mg/L est considérée comme sensible et avec une CMI > 8 mg/L comme résistante (selon l'AFSSAPS [101]). En 2006, le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) a diminué le seuil de susceptibilité de 4 à 2 mg/L pour S. *aureus.* En effet, un nombre croissant de données cliniques et microbiologiques mettent en évidence des échecs thérapeutiques plus fréquents en présence d'un S. *aureus* avec une CMI ≥ 4mg/L (Glycopeptide Intermediate *S. aureus*, GISA). Pour S. *aureus*, une CMI de 2 mg/L a été mise en évidence dans 16.2% de > 240'000 échantillons et pour les CoNS dans 70.8% de > 100'000 échantillons analysés aux USA [102].
Dans la pratique clinique actuelle, le taux résiduel est utilisé comme marqueur de l'efficacité ; il ne devrait pas rester longtemps en dessous de la CMI. Traditionnellement, un résiduel de 5 – 10 mg/L a été recommandé. En présence d'une souche avec une CMI > 1 mg/L, il est probable que ces valeurs ne permettent pas une exposition antibiotique suffisante (il faut prendre en compte que seule la fraction libre de la vancomycine est active) [103]. De plus, des données suggèrent qu'un taux résiduel < 10 mg/L pourrait prédire un échec thérapeutique et l'apparition de MRSA avec une sensibilité réduite (GISA) ou une résistance à la vancomycine (Vancomycin Resistant *S. aureus*, VRSA). Chez l'adulte, il est de plus en plus recommandé de maintenir le taux résiduel au-dessus de 10 mg/L, et entre 15 et 20 mg/L en cas d'infections compliquées à MRSA (p.ex. une pneumonie nosocomiale, une endocardite, une ostéomyélite ou une méningite) [104]. Des recommandations analogues peuvent être trouvées pour le nouveau-né [69, 81].

2.4.2 Pharmacocinétique de la vancomycine

Comme les infections habituellement traitées par la vancomycine apparaissent normalement relativement tardivement après la naissance, cet antibiotique est rarement utilisé dans la première semaine de vie. Les données pharmacocinétiques et pharmacologiques pour cette période sont plus rares que celles pour la période suivant la première semaine de vie.
La vancomycine est généralement administrée par voie intraveineuse. La biodisponibilité orale est très faible (< 10%) et des taux sériques ne sont pas détectables, bien que chez quelques patients ayant une insuffisance rénale sévère ou une inflammation de la paroi de l'intestin, des concentrations thérapeutiques ont pu être détectées [99].
De Hoog a publié une excellente revue sur la pharmacocinétique de la vancomycine [98], résumant les résultats des études les plus importantes. La vancomycine dispose d'une phase de **distribution** de 30 à 60 minutes chez l'adulte mais, chez certains nouveau-nés prématurés, des valeurs de plus de 3 heures ont été observées. La marge du V_d chez le nouveau-né à différents âges gestationnels et post-natals est de 0.38 à 0.97 L/kg ; la majorité des études a trouvé un V_d moyen compris entre 0.5 et 0.7 L/kg. Il semble être plus grand chez les enfants d'un AG plus petit et chez des patients particuliers, p.ex. chez les nouveau-nés soumis à une ECMO [98, 99, 105, 106].
La vancomycine se distribue dans tout l'organisme, bien que les concentrations obtenues soient généralement basses mais variables, augmentées ou diminuées en cas d'inflammation de certains tissus. La pénétration dans le liquide céphalorachidien est faible (entre 7 et 21% chez l'enfant et l'adulte) mais semble augmentée chez les prématurés (jusqu'à 68%) et en cas d'inflammation des méninges [98, 107]. La pénétration dans l'os est faible mais peut augmenter en cas d'ostéomyélite (jusqu'à

38%). La pénétration dans le liquide pleural est d'environ 18% chez l'adulte sévèrement malade. La liaison protéique est de 30 à 55% chez les adultes ayant une fonction rénale normale [99].

La vancomycine est essentiellement éliminée par filtration glomérulaire. Chez l'adulte, **l'élimination** est corrélée avec la Cl_{cr} [98, 105]. Chez le nouveau-né, l'AG et le poids sont des facteurs supplémentaires qui influencent la clairance de la vancomycine (Cl_V). Ces trois facteurs comptent pour 82% de la variabilité de la Cl_V [105]. Un retard de croissance intra-utérin (RCI) affecte le développement de la fonction rénale. En effet, Allegaert a observé une réduction de la Cl_V de 16% chez des enfants avec une RCI comparé à des enfants normaux du même AG [108]. La valeur de la Cl_V chez le nouveau-né est comprise entre 0.6 et 1.5 mL/min/kg. Cette fourchette correspond à celle de l'adulte, cependant, la clairance est en général plus basse chez le nouveau-né. Des facteurs comme l'administration de l'indométacine, la PCA et l'ECMO diminuent la Cl_V [98, 108]. Le **temps de la demi-vie d'élimination** est d'environ 10 heures chez le prématuré et d'environ 7 heures chez le nouveau-né à terme. Elle diminue à 2 - 3 heures pendant les mois suivants. Pendant l'adolescence, la demi-vie se rapproche de la valeur adulte (4 – 8 heures) [98, 99].

2.4.3 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus importants de la vancomycine sont la néphrotoxicité, l'ototoxicité et le "red man syndrome". Au début des années 60, les préparations de vancomycine contenaient beaucoup d'impuretés. Le degré de pureté s'est beaucoup amélioré dans la deuxième moitié des années '80. Les impuretés contribuaient aux effets indésirables de la substance et leur fréquence a diminué avec les préparations actuelles.

2.4.3.1 "Red man syndrome"

Le "red man syndrome" est associé à une perfusion intraveineuse trop rapide. Il a été observé surtout, mais pas exclusivement, avec des durées de perfusion inférieures à 60 min. Il se caractérise par une libération d'histamine causant un flush de la tête, du cou et du thorax supérieur, une tachycardie, une hypotension voire un choc. L'incidence varie entre 3.7 et 4.7% chez des patients infectés et de 30 à 90% chez des volontaires sains [99]. Cet effet indésirable n'est pas dose-dépendant.

2.4.3.2 Néphrotoxicité

Le mécanisme de la néphrotoxicité n'est pas bien élucidé. Il semble être lié a) au transport actif de la vancomycine du sang aux cellules tubulaires, un processus qui est saturable et b) à la réabsorption tubulaire, mécanisme qui est probablement moins important. L'accumulation dans la cellule est différente de celle des aminoglycosides. Les facteurs suivants ont été associés à la néphrotoxicité : une concentration résiduelle > 10 mg/L, une durée de traitement prolongée, une fonction rénale diminuée, une péritonite, une neutropénie et l'administration concomitante d'autres médicaments potentiellement néphrotoxiques. Les reins du nouveau-né semblent moins susceptibles à la néphrotoxicité de la vancomycine que ceux de l'adulte ou des enfants plus âgés [55].

La relation entre les taux sériques et l'augmentation de la créatinine n'est pas vraiment claire, surtout chez le nouveau-né où les études observant la néphrotoxicité sont rares. Bhatt-Mehta [109] a observé 69 nouveau-nés. Seul un enfant ayant un taux pic > 40 mg/L a montré une augmentation légère de la créatinine. Tous les enfants avec un pic > 40 mg/L avaient une créatinine de base comprise entre 70 et 193 µmol/L. Un doublement de la créatininémie a été observé chez 6 enfants, dont aucun ne montrait un pic > 40 mg/L et seulement deux un résiduel > 10 mg/L. Sur 21 patients avec un résiduel de plus de 10 mg/L, 13 avaient une créatininémie de base de plus de 53 µmol/L et cinq un intervalle thérapeutique court. Les auteurs ont conclu que les taux élevés de vancomycine étaient probablement la conséquence et non la cause d'un dysfonctionnement rénal. Miner [110] rapporte le cas de deux enfants prématurés qui ont reçu dix fois la dose prévue, avec pour conséquence des taux pic supérieurs à 300 mg/L. Chez l'un des deux enfants, la créatinine est montée transitoirement à plus de 120 µmol/L. Aucun autre signe de toxicité n'a pu être détecté. D'autres cas de perturbations rénales ont été rapportés et concernaient surtout des nouveau-nés et nourrissons traités par la vancomycine en combinaison avec un aminoglycoside. Dans tous ces cas, la perturbation était réversible dans les 7 à 14 jours après l'arrêt du traitement [57, 98, 111].

L'incidence de la néphrotoxicité est d'environ 5% chez l'adulte sous monothérapie, mais peut atteindre 22 à 35% en cas de co-thérapie avec un aminoglycoside. La néphrotoxicité est réversible chez quasiment tous les patients après l'arrêt du traitement [99]. Chez les nouveau-nés, une néphrotoxicité induite par la vancomycine est plus rare et également réversible [98].
Il faut considérer qu'il y a très peu de données par rapport à la sécurité des taux résiduels > 15 mg/L en cas de traitement prolongé. Chez l'adulte, des études rétrospectives évoquent une augmentation du risque de néphrotoxicité comparé à des taux standards [104]. Chez le nouveau-né, des études analysant la sécurité d'un traitement ciblant un tel taux résiduel n'ont pas été mises en évidence à travers une recherche bibliographique[6].

2.4.3.3 Ototoxicité [98, 99]

L'ototoxicité de la vancomycine se caractérise par une toxicité vestibulaire et cochléaire. D'abord, elle a été associée à des concentrations de vancomycine supérieures à 80 mg/L, raison motivant la recommandation de taux sériques inférieurs à 40 mg/L. Cette relation n'a pas pu être confirmée dans des études plus récentes, et depuis l'utilisation des préparations bien purifiées, il n'y a que de très rares cas d'ototoxicité sous vancomycine. Le mécanisme n'est pas connu et des études chez l'animal n'ont pas réussi à prouver un effet ototoxique de la vancomycine. Certaines études ont montré une augmentation de l'ototoxicité des aminoglycosides en présence de la vancomycine.

L'incidence rapportée chez l'adulte est < 2%, mais une majorité des rapports sont biaisés, par exemple par la présence d'autres médicaments ototoxiques (comme les aminoglycosides). Les données concernant l'ototoxicité chez le nouveau-né sont très rares. Une étude prospective [65] a recherché une perte auditive à l'aide de l'A-ARB (automated auditory brainstem response) chez 130 nouveau-

[6] Pubmed, mots-clé Mesh "vancomycine" et "newborn, infant"

nés traités par la vancomycine. Le critère d'inclusion était la présence d'au moins un facteur de risque (non-médicamenteux) pour une perte auditive. Les enfants inclus représentaient 84% des nouveau-nés admis aux soins intensifs de néonatologie et traités par la vancomycine dans la période de l'étude. Ni la durée d'exposition à la vancomycine (> 7 jours, n=54, > 14 jours, n=16), ni la dose totale, ni un pic > 40 mg/L (n=4), ni un résiduel > 15 mg/L (n=26) n'étaient associés à un risque élevé d'échec au test auditif. Robertson [66] a analysé la relation entre l'ototoxicité des médicaments et une SNHL à 4 ans chez des enfants ayant survécu à une insuffisance respiratoire néonatale sévère (n=81). Une association entre la perte auditive et l'utilisation de vancomycine (n=50) a été montrée ($p<0.001$), mais pas en rapport avec la durée du traitement ou la dose totale.

2.4.4 Régime thérapeutique

L'administration de la vancomycine se fait surtout en intraveineux, soit en doses intermittentes (par perfusion sur au moins 60 minutes), soit en perfusion continue. L'injection intramusculaire n'est pas recommandée à cause du risque de nécrose tissulaire et des douleurs importantes. Une administration intrathécale ou intraventriculaire est possible en cas d'infection du SNC. L'administration per os est indiquée pour le traitement local d'une colite à *C. difficile* [69, 99].

2.4.4.1 Administration en doses intermittentes

Chez le nouveau-né, l'administration en doses intermittentes est toujours la norme et une multitude de schémas posologiques sont publiés [69, 82, 98, 112].

Les schémas se basent généralement sur le poids. L'AG, l'APN, la créatinine ou le type d'infection peuvent être intégrés comme critères supplémentaires. Il faut être attentif au fait que les schémas sont en général conçus pour atteindre un taux résiduel de 5 – 10 mg/L, même si la référence indique qu'un résiduel de 10 – 15 mg/L est préférable. Ainsi, le BNF indique un taux résiduel de 10 – 15 mg/L à atteindre, mais le schéma posologique est identique à celui du Neonatal Formulary qui cible un résiduel de 5 – 10 mg/L [69, 81].

Le tableau 2.5 liste les schémas de plusieurs référentiels pédiatriques connus.

Age	*Intervalle*
Neofax [82]	
Dose : 10 mg/kg, 15 mg/kg (méningite), Taux résiduel ciblé : 5 – 10 mg/L	
AG ≤ 29 semaines, APN ≤ 14 jours	18 heures
AG ≤ 29 semaines, APN > 14 jours	12 heures
AG 30 - 36 semaines, APN ≤ 14 jours	12 heures
AG 30 - 36 semaines, APN > 14 jours	8 heures
AG 37 - 44 semaines, APN ≤ 7 jours	12 heures
AG 37 - 44 semaines, APN > 7 jours	8 heures
AG > 44 semaines	6 heures
Neonatal Formulary [69]	
Dose : 15 mg/kg	
Taux résiduel ciblé : 5 – 10 mg/L, 15 – 20 mg/L (endocardite, infection du SNC, MRSA)	
AG < 29 semaines	24 heures
AG 29 – 35 semaines	12 heures
AG 36 – 44 semaines	8 heures
AG > 44 semaines	6 heures
BNF [81]	
Dose : 15 mg/kg	
Taux résiduel ciblé: 10 – 15 mg/L, en présence MRSA moins sensible 15 – 20 mg/L	
Le schéma est identique à celui du Neonatal Formulary	
The Harriet Lane Handbook [42]	
Taux résiduel ciblé : 5 – 15 mg/L ; pneumonie à MRSA 15 – 20 mg/L, méningite 20 mg/L, endocardite 10 – 20 mg/L, bactériémie 10 – 15 mg/L	
< 1200 g, 0 – 7 jours	15 mg/kg/dose, 24 heures
< 1200 g, > 7 jours	15 mg/kg/dose, 24 heures
1200 – 2000 g, 0 – 7 jours	10 – 15 mg/kg/dose, 12 - 18 heures
1200 – 2000 g, > 7 jours	10 – 15 mg/kg/dose, 8 - 12 heures
> 2000 g, 0 – 7 jours	10 – 15 mg/kg/dose, 8 - 12 heures
> 2000 g, > 7 jours	15 – 20 mg/kg/dose, 8 heures

Tableau 2.5 : Régimes posologiques de la vancomycine dans quatre livres de référence en néonatologie

2.4.4.2 Administration en perfusion continue

La perfusion continue est de plus en plus répandue chez l'adulte, surtout en cas de traitement prolongé et d'infections compliquées. Il y a trois études qui rapportent la perfusion continue chez le nouveau-né, mais aucune d'entre elles ne la compare à l'administration intermittente. L'étude la plus récente porte sur 145 nouveau-nés prématurés [113]. L'auteur a observé qu'une posologie de 30 mg/kg/j, ou de 20 mg/kg/j si la créatinémie est supérieure à 90 µmol/L, permet d'atteindre des taux sériques entre 10 et 25 mg/L chez 76% des enfants (5% des enfants avaient un taux inférieur à 10 mg/L). Le taux maximal était de 43 mg/L. Aucune dose de charge n'a été donnée. Chez 71% de 80 nouveau-nés avec une hémoculture positive pour CoNS au début du traitement, la deuxième culture était négative (après 48 heures de traitement, sans retrait du CVC). Après 4 jours de traitement, 5% des patients avaient encore une hémoculture positive. Aucun effet sur la fonction rénale n'a été observé. Pawlotsky [114] a suivi 53 nouveau-nés prématurés et à terme sous perfusion continue de vancomycine. Les auteurs ont développé un schéma posologique en fonction de l'AG et du poids. Ils ont ciblé un taux entre 10 et 30 mg/L. Comme 11 enfants sur 24 n'ont pas atteint des taux supérieurs à

10 mg/L après 24 heures de traitement, les auteurs ont décidé d'administrer une dose de charge de 7 mg/kg. Grâce à cette modification, 75% des patients ont atteint des taux supérieurs à 10 mg/L en 24 heures de traitement. Les auteurs ont conclu qu'à cause de la longue demi-vie de la substance, une dose de charge est nécessaire pour atteindre rapidement un taux d'équilibre suffisamment élevé par rapport à la CMI des bactéries sensibles. Ils n'ont pas rapporté l'*outcome* thérapeutique des enfants. Boderon a observé 19 nouveau-nés (prématurés et à terme) sous perfusion continue de vancomycine. Ils ont également observé qu'il était nécessaire de donner une dose de charge pour atteindre suffisamment vite la concentration minimale de 20 mg/L visée dans leur étude [69, 115].
La perfusion continue permet d'obtenir des taux thérapeutiques plus constants que la perfusion intermittente, plus vite atteints avec une dose de charge, mais une supériorité clinique n'est pas prouvée actuellement. Chez l'adulte, il n'y a qu'une seule étude qui a montré une mortalité réduite avec une perfusion continue [116]. A noter toutefois que cette étude rétrospective, cas-contrôle, n'était pas construite pour comparer différents régimes thérapeutiques et n'incluait que 16 patients sous perfusion continue [117]. Une étude prospective, randomisée et multicentrique avec 119 patients a comparé le devenir clinique et microbiologique de la perfusion intermittente versus continue. Aucune différence significative n'a pu être constatée [116]. Sur la base des données actuellement à disposition, la société américaine des pharmaciens du système de santé (American Society of Health-System Pharmacy, ASHP) et la société américaine des maladies infectieuses (Infectious Disease Society of America, IDSA) ont conclu qu'une amélioration substantielle de l'*outcome* du patient (adulte) grâce à la perfusion continue est peu probable [104].
Le Neonatal Formulary recommande une dose de 30 mg/kg/j pour les enfants de moins de 3 mois, avec une dose de charge de 10 mg/kg [69]. Les autres référentiels du tableau 2.5 ne donnent pas d'instructions par rapport à une perfusion continue.

2.4.5 Monitoring thérapeutique

Le rationnel du TDM de la vancomycine est a) d'éviter une toxicité et b) d'augmenter la probabilité d'une efficacité thérapeutique en évitant un sous-dosage.
Dans la littérature, deux taux sériques sont généralement mentionnés : le taux pic ou post-dose et le taux résiduel ou pré-dose. Les valeurs de référence pour ces deux taux sont largement discutées et ont évolué au cours des années. Les valeurs de référence pour le résiduel ont déjà été discutées ci-dessus. Le taux post-dose a été historiquement recommandé pour éviter l'ototoxicité [98]. Il est encore cité dans certaines sources d'information néonatale. Les valeurs sont variables mais se situent en général entre 20 et 40 mg/L [82, 112]. Par rapport à l'heure de prélèvement pour le taux pic, le moment varie considérablement entre les études publiées et entre les laboratoires. La société suisse de chimie clinique recommande un prélèvement à la fin de la perfusion (c'est-à-dire une heure après le début de perfusion), d'autres références indiquent une demi-heure, une heure ou deux heures après la fin de la perfusion [82, 112, 118].

2.4.5.1 Aspects procéduraux

Le produit de dégradation cristallin 1 (CDP-1) de la vancomycine se forme si le médicament est exposé longtemps à des températures > 25 °C comme c'est le cas chez les patients insuffisants rénaux chez lesquels il peut s'accumuler. Il n'a aucune activité antibactérienne mais peut être détecté à tort par les anticorps utilisés dans des méthodes de dosage immunologiques. Les résultats obtenus sont ainsi faussement trop élevés. Tous les systèmes, sauf le système AxSYM, sont affectés par ce biais. Ce système est une méthode immunologique de polarisation de fluorescence (FPIA) utilisant des anticorps monoclonaux murins [23, 99].

2.4.5.2 Utilité du TDM pour éviter une toxicité

Aucune association entre le taux pic et la toxicité n'a pu être établie chez le nouveau-né. De plus il a été démontré qu'un pic > 40 mg/L est rare avec un résiduel < 10-15 mg/L [119-121]. Chez l'adulte, le monitoring du taux pic ne semble pas diminuer la fréquence de néphrotoxicité et n'est plus recommandé [104]. Il ne semble pas être justifié chez l'enfant non plus [69, 98]. La grande variabilité par rapport au moment de prélèvement du taux pic le rend encore plus mauvais prédicateur d'un éventuel risque de toxicité sur cette base.

Le monitoring du taux résiduel peut réduire la néphrotoxicité chez l'adulte. Il est recommandé chez les patients qui reçoivent un traitement à des doses élevées dans certaines infections sévères, chez les patients avec un risque plus élevé de néphrotoxicité (p.ex. coadministration d'autres médicaments néphrotoxiques) et chez les patients avec une fonction rénale instable. Le monitoring est recommandé en cas de traitement prolongé de plus de 5 jours chez l'adulte [104].

L'utilité du TDM pour éviter une néphrotoxicité a été analysée par quelques rares études coûts-efficacité avec orientation patient. Ces études ont été réalisées chez l'adulte uniquement. Avec le TDM, les auteurs ont observé une diminution de la néphrotoxicité, de la durée d'hospitalisation, de la durée du traitement et de la dose totale de vancomycine. Sur la base de ces études, le TDM est considéré comme ayant un bon rapport coûts-efficacité chez des populations particulières comme les patients oncologiques, les patients de soins intensifs et les patients recevant d'autres médicaments néphrotoxiques. Par contre, le rapport coûts-efficacité est mauvais chez les patients sans insuffisance rénale (définie par une Cl_{cr} < 88 mL/min chez les femmes et < 97 mL/min chez les hommes) et sans comédication néphrotoxique [34, 122, 123].

Il a été proposé d'extrapoler les conclusions des adultes aux nouveau-nés et ne pas faire de monitoring si la fonction rénale est normale, mais d'adapter la dose en fonction de l'AG et l'APN [105]. Cependant, il faut considérer que la créatinine n'est pas un marqueur idéal de la fonction rénale chez le nouveau-né, bien qu'elle reste le meilleure (cf. chapitre 2.2.1). Une adaptation de la dose de vancomycine en fonction de la créatinine n'est pas possible dans la première semaine de vie et doit prendre en compte d'autres facteurs [41, 105].

Concernant l'ototoxicité, aucune relation avec les taux sériques, la durée du traitement ou la dose n'a pu être établie ni chez le nouveau-né, ni chez l'adulte. Chez l'adulte, une ototoxicité était rarement associé à une monothérapie. Selon l'ASHP et l'IDSA, un monitoring thérapeutique pour prévenir l'ototoxicité n'est pas recommandé chez l'adulte, mais peut être considéré en cas de coadministration

avec d'autres médicaments ototoxiques [104]. Les cas d'ototoxicité en cours de traitement ou suite au traitement par la vancomycine concernent essentiellement des enfants ayant déjà au moins un facteur de risque (cf. ci-dessus). Un monitoring pour prévenir l'ototoxicité ne semble pas justifié chez le nouveau-né non plus.

2.4.5.3 Utilité du TDM pour assurer l'efficacité du traitement

Le monitoring de la concentration résiduelle est utile pour éviter des concentrations infrathérapeutiques chez le nouveau-né [69, 98]. Plusieurs études ont observé que jusqu'à 50% des nouveau-nés ont des taux résiduels inférieurs à 5 mg/L ou 10 mg/L, selon les études [119-121, 124-126]. En fonction de la sensibilité du germe, il est possible que les taux sériques tombent alors au-dessous de la CMI. Les auteurs de ces études ont évoqué la nécessité de surveiller la concentration résiduelle. Cette proportion élevée de patients qui n'atteignent pas des concentrations thérapeutiques peut être expliqué par la large variabilité des paramètres pharmacocinétiques entre les nouveau-nés de différents AG et APN et la grande variabilité parmi les régimes thérapeutiques proposés. De plus, ces régimes ont souvent été établis rétrospectivement avec un effectif petit et très hétérogène.

A noter que, chez l'adulte, le même problème existe pour les traitements ciblant un résiduel entre 15 et 20 mg/L : les nomogrammes actuellement disponibles ne sont pas conçus pour atteindre ces valeurs. Ainsi, l'Americain Thoracic Society recommande une posologie de 15 mg/kg/12 heures chez l'adulte en cas de pneumonie nosocomiale. Pourtant, il est quasiment impossible d'atteindre un taux résiduel de 15 – 20 mg/L avec ce régime chez des patients ayant une fonction rénale normale. Dans ces cas, un monitoring pour ajuster les doses est recommandé [104].

Afin d'optimiser l'adaptation de la dose et d'augmenter le pourcentage des patients avec des concentrations thérapeutiques, les paramètres pharmacocinétiques individuels peuvent être déterminés. Crumby [125] a comparé rétrospectivement deux groupes de nouveau-nés. Le premier groupe a reçu le régime thérapeutique décrit par le Neofax, alors que chez le deuxième groupe, une dose initiale de 20 mg/kg a été administrée. Les concentrations pic (60 min après la fin de la perfusion) et résiduelle (30 min avant la prochaine dose) ont été mesurées. En fonction des paramètres pharmacocinétiques individuels, le régime thérapeutique a été adapté et les concentrations au steady-state ont été comparées. Dans le premier groupe, 44% des patients ont eu une concentration résiduelle < 5 mg/L, versus 10% dans le deuxième groupe ($p < 0.02$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le nombre des prélèvements sanguins. D'autres études ont aussi montré qu'un monitoring utilisant deux taux sériques pour calculer les paramètres pharmacocinétiques peut raisonnablement prédire les concentrations à venir [98, 127, 128]. La détermination des paramètres peut être faite par une approche bayésienne, c'est-à-dire en utilisant des données individuelles et la pharmacocinétique de population pour adapter la dose et prédire les concentrations sériques à venir. Les études cliniques qui analysent la puissance prédictive d'une approche bayésienne par rapport à une autre méthode chez le nouveau-né sont encore rares, mais la méthode bayésienne pourrait permettre de réduire le nombre de prises de sang nécessaires au monitoring, en augmentant également le nombre de patients avec des concentrations thérapeutiques [127, 128].

2.4.5.4 Conclusion

Chez le nouveau-né, le TDM de la concentration résiduelle de vancomycine est justifié pour s'assurer que cette dernière est suffisamment élevée, ce qui est d'autant plus important en cas d'infection nécessitant d'obtenir des concentrations entre 10 et 20 mg/L. Chez le nouveau-né, l'estimation de la clairance rénale à l'aide de la créatinine est difficile. Ainsi, le TDM de la concentration résiduelle peut également permettre d'éviter un surdosage important, et pourrait possiblement, en se basant sur les résultats chez les adultes, réduire le risque de néphrotoxicité. A l'exception d'un TDM pharmacocinétique avec détermination des paramètres cinétiques individuels, le dosage de la concentration pic n'est pas justifié. Il est improbable que le TDM de la vancomycine permette de réduire le risque d'ototoxicité chez le nouveau-né.

2.5 Antiépileptiques

2.5.1 Convulsions néonatales

L'incidence des convulsions est de 1 – 3.5 par 1000 naissances à terme, mais est plus élevée chez les prématurés. Les nouveau-nés qui présentent des convulsions ont un risque élevé de mortalité et les survivants présentent une incidence importante de problèmes liés au développement neurologique. Actuellement il n'y a pas des recommandations evidence-based pour l'évaluation et le traitement des convulsions néonatales. Les nouveau-nés peuvent présenter une activité convulsive sur l'EEG sans signes cliniques, ou au contraire présenter des signes cliniques suggérant des convulsions sans que l'EEG soit anormal. La détection précoce et correcte est importante, mais une méthode fiable et bien praticable pour détecter les convulsions néonatales n'a pas encore été établie. Actuellement, aucune étude ne montre qu'un traitement agressif améliore le devenir du patient, mais certaines données limitées indiquent que les convulsions peuvent aggraver l'inflammation ou les dégâts cérébraux sous-jacents. Le phénobarbital est toujours de loin le médicament le plus fréquemment utilisé, mais son efficacité (et celle des autres antiépileptiques) pour diminuer les séquelles à long terme n'est pas connue ; même l'efficacité dans le contrôle de la crise d'épilepsie à court terme n'a jamais été évaluée contre placebo. La seule étude randomisée contrôlée qui compare la phénytoïne avec le phénobarbital montre que les deux sont également mais insuffisamment efficaces en monothérapie (chez environ 50% des nouveau-nés). Le meilleur moment pour débuter le traitement (p.ex. en prophylaxie ou en traitement de la crise) et la durée optimale du traitement en fonction de l'étiologie des convulsions ne sont pas clairs non plus. D'un autre côté, les antiépileptiques utilisés ont des effets potentiellement neurotoxiques. L'impact des doses thérapeutiques des antiépileptiques sur le développement neurologique des nouveau-nés n'est pas connu. Toute dose ou recommandation de concentration sérique est extrapolée des données chez l'adulte ou chez l'enfant plus âgé. En conclusion, toute recommandation par rapport au traitement (et finalement aussi par rapport à l'impact d'un TDM sur l'issue à long terme) est très difficile à cause du manque d'études randomisées contrôlées à long terme [69, 129, 130].

2.5.2 Phénobarbital

2.5.2.1 Indication et effet

Le phénobarbital reste le médicament de première ligne pour le traitement des convulsions néonatales. Son efficacité est parfois difficile à évaluer puisqu'il peut, à cause de son effet sédatif, supprimer tout mouvement visible sans réduire les signes EEG d'activité convulsive dans le cerveau. La sédation et la détresse respiratoire sont des effets indésirables importants et une respiration assistée est parfois nécessaire [69, 131]. L'effet anticonvulsivant du phénobarbital est lié à l'augmentation de la neurotransmission inhibitrice à travers l'activation des récepteurs $GABA_A$ et à la prolongation de l'état ouvert du canal sodique associé [131].

Le phénobarbital est également utilisé en cas de sevrage aux opiacés chez les nouveau-nés de mères toxicomanes. Cependant, si un traitement pharmacologique est indiqué, le traitement initial se fait par un opiacé et le phénobarbital ne représente que le deuxième choix, ou éventuellement un traitement additionnel si le traitement par l'opiacé ne réduit pas suffisamment les symptômes du sevrage.

Le phénobarbital peut également être indiqué dans la prévention des hémorragies intraventriculaires chez le prématuré, bien que ne pouvant plus être recommandé, suite à une méta-analyse récente [132]. Un autre indication est le traitement de l'hyperbilirubinémie chez le nouveau-né [133] ; l'effet du phénobarbital dans cette indication est lié à l'induction de l'uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT) qui augmente la conjugaison et l'élimination de la bilirubine. Médié par l'induction du multidrug resistance protéine 2 (MRP-2), une augmentation du flux biliaire a également été observée. Cependant, le phénobarbital n'est que rarement utilisé dans cette indication face à la photothérapie qui est favorisée.

Les convulsions néonatales restent donc l'indication principale du phénobarbital chez le nouveau-né.

2.5.2.2 Pharmacocinétique

Les études pharmacocinétiques chez le nouveau-né sont rares et les paramètres ont montré une grande variabilité interindividuelle. Chez l'adulte, le phénobarbital est rapidement et presque complètement absorbé dans le tractus gastro-intestinal, mais chez le nouveau-né, la résorption est diminuée et incomplète. Le V_d est compris entre 0.54 et 0.73 L/kg chez l'adulte mais est plus grand chez le nouveau-né : 0.71 – 1.17 L/kg. Il diminue avec la baisse de l'eau corporelle totale et l'augmentation de la graisse corporelle [16, 131]. La substance se distribue dans tous les tissus. La liaison protéique, autour de 50% chez l'adulte, est réduite chez le nouveau-né d'environ 20% à 25%. Environ 25% du médicament est éliminé sous forme inchangée par les reins (avec une variabilité interindividuelle importante). Le phénobarbital est métabolisé majoritairement par le CYP2C9 et minoritairement par le 2C19, le 2E1 et une N-glucosidation. La demi-vie, déjà longue chez l'adulte (73-139 heures), est encore plus longue chez le nouveau-né à terme (100 – 200 heures) pendant les premiers jours de vie. Ensuite, elle diminue rapidement et arrive à des valeurs inférieures de celles de l'adulte dans les premiers mois de vie. Curieusement, les très grands prématurés présentent une clairance plus élevée que les enfants à terme. Ceci est probablement lié au rapport taille du foie / poids corporel qui est plus élevé chez les très grands prématurés [131, 134].

2.5.2.3 Régime thérapeutique et aspects généraux du monitoring

Le traitement des convulsions est débuté avec une dose de charge (habituellement 20 mg/kg) en perfusion sur 15 à 20 minutes. Des doses supplémentaires de 5 mg/kg/dose peuvent être administrées (jusqu'à max 40 mg/kg) si les convulsions continuent. La dose d'entretien est de 2 – 5 mg/kg/jour. A cause de la longue demi-vie, il faut titrer prudemment la dose pour éviter une accumulation trop importante, surtout les premières deux semaines de vie. La marge thérapeutique de référence est comprise entre 15 et 40 mg/L[7] (totale) [42, 69, 82]. Des concentrations supérieures à 40 mg/L peuvent causer une détresse respiratoire et un coma, et des concentrations supérieures à 80 mg/L peuvent mener au décès, bien qu'il existe des rapports de cas de nouveau-nés ayant toléré des concentrations entre 60 et 80 mg/L avec une respiration assistée. Cependant, des bradycardies sont fréquentes avec des concentrations de plus de 50 mg/L [131]. A cause de la longue demi-vie, les concentrations sériques changent peu pendant l'intervalle thérapeutique et le moment de prélèvement est peu critique. Un dosage initial peut être fait deux à trois heures après la dose de charge (au besoin), sinon après 3 à 4 jours pour évaluer le besoin d'une adaptation de la dose. L'état d'équilibre n'est atteint qu'après 2 à 4 semaines, bien que, à cause du changement de la clairance pendant la période néonatale, un véritable état d'équilibre ne soit jamais atteint dans cette période de vie [16, 131]. Une analyse dans la salive est difficilement praticable à cause du pK proche du pH physiologique qui mène à des concentrations salivaires très variables [16].

Généralement, un monitoring du phénobarbital est indiqué en cas de perte de contrôle des convulsions, une suspicion de toxicité, des changements de la dose, l'arrêt ou le début d'un médicament présentant des interactions avec ce médicament.

2.5.3 Phénytoïne

La phénytoïne est le traitement des convulsions néonatales de deuxième ligne (à cause de sa pharmacocinétique). Peu d'études pharmacocinétiques ont été réalisées chez le nouveau-né. Généralement, son absorption après administration *per os* est très variable et dépend partiellement de la formulation. Une injection intramusculaire est déconseillée à cause d'une précipitation possible dans le muscle. L'administration intraveineuse doit se faire lentement (max 0.5 mg/kg/min) pour éviter des effets indésirables (collapsus cardiovasculaire et dépression du SNC). Ces derniers sont principalement liés aux excipients (propylèneglycol et éthanol) nécessaires pour solubiliser la substance [7, 131]. Le V_d est comparable à l'eau corporelle totale et est compris entre 0.6 et 0.7 L/kg. La liaison protéique est importante : chez l'adulte sain, la fraction libre est de 10% si la concentration sérique totale est inférieure à 25 mg/L. En-dessus de 25 mg/L la fraction libre commence à augmenter à cause de l'occupation de tous les sites de liaison. Chez le nouveau-né, la fraction libre est plus grande pendant les trois premiers mois de vie, mais aussi très variable parmi les individus, environ 20%, avec une marge de 10 – 40% dans une étude [135]. La phénytoïne est métabolisée par le CYP2C9 (et CYP2C19). La métabolisation est saturable, la fraction éliminée par unité de temps diminue si la concentration sérique monte ; une petite augmentation de la dose peut donc résulter en une augmenta-

[7] Correspond à 65 – 175 µmol/L ; 1 mg/L = 4.42 µmol/L

tion disproportionnelle de la concentration sérique [7]. Cette cinétique non-linéaire de la phénytoïne est décrite par l'équation de Michaelis-Menten. La vitesse maximale de métabolisation (V_{max}) est plus petite chez le nouveau-né que chez l'adulte, mais plus grande chez le nourrisson et l'enfant. La capacité métabolique augmente significativement et rapidement pendant la période néonatale.
La dose de charge (chez le nouveau-né) est de 15 à 20 mg/kg en intraveineuse, la dose d'entretien est variable mais habituellement entre 4 et 8 mg/kg/jour, donnée en 2 à 3 fois [42, 69, 82]. Chez l'adulte, la marge thérapeutique de référence est comprise entre 10 et 20 mg/L en phénytoïne totale, respectivement 1 à 2 mg/L en phénytoïne libre. Chez le nouveau-né et le nourrisson jusqu'à l'âge d'environ 3 mois, il faut prendre en compte le fait que la fraction libre est plus élevée ; pour ce groupe de patient, soit la phénytoïne libre doit être mesurée, soit une marge thérapeutique comprise entre 8 et 15 mg/L doit être visée pour la phénytoïne totale. Le Neonatal Formulary [69] propose d'effectuer un monitoring uniquement si la phénytoïne est donnée plus que 2 ou 3 jours ; le dosage est alors effectué dans les 3 à 4 jours après la dose de charge [131]. Ceci ne représente pas l'état d'équilibre. Ce dernier n'est atteint qu'après une à deux semaines chez l'adulte. Chez le nouveau-né, compte tenu des changements pharmacocinétiques caractérisant les premières semaines de vie, un véritable état d'équilibre n'est pas atteint [16]. De manière générale, si un régime thérapeutique stable est établi, un dosage est indiqué en cas de changement de l'état clinique, après l'arrêt ou l'ajout d'un médicament ayant un potentiel d'interaction, en cas de changement de la voie d'administration ou de la forme galénique, ou en cas de suspicion d'intoxication respectivement de perte d'effet [131].
A partir d'une concentration sanguine (au steady-state), l'ajustement de la dose peut se faire soit par des équations en utilisant un V_{max} et k_m qui ont été déterminés dans la population auquel appartient le patient, soit par des nomogrammes ("orbit graph"). Avec deux concentrations, le V_{max} et k_m du patient peuvent être estimés, soit graphiquement soit par équation. Chez le nouveau-né, l'application de ces méthodes est difficile à cause de la cinétique instable (pas d'équilibre). Des logiciels spécifiques permettent alors de faire un ajustement par approche bayésienne, sur la base d'un seul taux.

2.5.4 TDM des antiépileptiques

Il est difficile d'évaluer l'impact du TDM sur le devenir du nouveau-né si l'impact et l'efficacité des médicaments sur l'évolution neurologique (et la relation concentration – effet) ne sont pas connus. Il n'existe d'ailleurs pas d'étude qui évalue d'autres indicateurs que ceux liés au processus ou au système chez le nouveau-né. Du point de vue pharmacocinétique, il semble pourtant justifié de contrôler la concentration dans les traitements prolongés sur plusieurs jours pour s'assurer de ne pas arriver à des taux trop élevés. Dans ce contexte, la question d'une plus grande fiabilité de la fraction libre par rapport à la concentration totale reste ouverte, que ce soit pour le phénobarbital ou pour la phénytoïne
Chez l'adulte et l'enfant plus âgé, la Cochrane Collaboration a tenté d'évaluer si le monitoring thérapeutique, quelque soit la stratégie, améliore l'*outcome* du traitement antiépileptique en terme de contrôle de l'épilepsie et d'effets indésirables, sur la base d'études randomisées contrôlées. Une seule étude a rempli les critères d'inclusion. Elle portait sur 180 patients de 6 à 65 ans, dont la majorité (56%) a été traitée par la carbamazepine. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée, ni en terme de rémission des convulsions durant 12 mois (indicateur primaire, 60% dans le

groupe TDM vs 61% dans le groupe contrôle), ni en terme d'effets indésirables. Les concentrations sériques pour la carbamazépine et l'acide valproïque étaient presque toujours dans les marges définies par l'étude, sans différence parmi les deux groupes. Pour le phénobarbital, significativement plus de patients du groupe TDM ont atteint des concentrations dans la marge thérapeutique, mais le nombre de patients était faible [136]. Une deuxième étude prospective, randomisée contrôlée portant sur 105 patients et 12 mois, n'a pas pu mettre en évidence un *outcome* clinique amélioré dans le groupe TDM non plus[8]. Cependant, une proportion importante des patients, similaire dans les deux groupes, avait des concentrations hors de la marge thérapeutique, suggérant que les médecins en charge du patient n'ont pas suivi les recommandations posologiques transmises avec les résultats. Cette interprétation est cohérente avec les résultats d'une étude rétrospective qui a montré une augmentation du contrôle de l'épilepsie uniquement si les résultats étaient utilisés de manière appropriée (selon les investigateurs) [16]. Une autre raison d'absence de mise en évidence d'un effet bénéfique du TDM est peut-être liée au design des études : dans les deux cas, les médecins ont titré la dose jusqu'à ce que les concentrations soient dans la marge thérapeutique. Cependant, cette marge thérapeutique n'est pas claire actuellement et certains patients montrent une réponse thérapeutique avec des taux hors de la marge. Un TDM dont le but est uniquement de viser une concentration sérique spécifique risque effectivement d'être d'une utilité faible.

2.6 Caféine

La caféine est largement utilisée pour le traitement médicamenteux de l'apnée du nouveau-né et pour accélérer l'extubation des bébés nécessitant une ventilation mécanique. Ce médicament stimule la respiration et diminue les épisodes d'apnée, provoque une respiration régulière et augmente la ventilation alvéolaire. Cependant, environ 25% des enfants ne répondent pas au traitement, surtout les nouveau-nés à très petit poids de naissance [137]. L'absorption dans le tractus gastro-intestinal est complète, même chez les grands prématurés [138]. La demi-vie de la caféine est d'environ 100 heures chez le nouveau-né. Alors qu'elle est presque complètement métabolisée chez l'adulte (environ 88% par le CYP1A2), le système enzymatique n'est pas encore mature chez le nouveau-né et elle est éliminée sous forme inchangée par les reins [137, 139]. La dose de charge est de 10 mg/kg en caféine base, soit 20 mg/kg en caféine citrate[9], et la dose d'entretien est de 2.5 à 5 mg/kg/j. Les effets indésirables comprennent la tachycardie, l'agitation et l'hypertension. Un surdosage sévère peut aussi causer une acidose métabolique et une hyperglycémie, hyponatrémie et hypokaliémie transitoire (à cause de l'effet diurétique). Pourtant, les effets indésirables semblent plutôt rares [69]. Une étude randomisée contre placebo et à large échelle (n=2006) a examiné les effets à long terme d'un traitement par la caféine [140]. Le risque de paralysie cérébrale et de retard cognitif était diminué dans le groupe caféine ; le risque de décès, surdité et cécité ainsi que la croissance étaient similaire dans les deux groupes.

[8] Cette étude a été exclue de la revue Cochrane, car la presque totalité des patients étaient sous traitement anti-épileptique multiple

[9] Toutes les doses indiquées dans ce texte se réfèrent à la caféine base. Le sel de benzoate est contre-indiqué chez le nouveau-né car il a été associé à un ictère nucléaire.

La marge thérapeutique de référence est située entre 5 et 20 mg/L, mais cette marge n'est pas bien corrélée ni avec l'efficacité ni avec la toxicité [35, 69]. Natarajan [141] a analysé les concentrations plasmatiques de 101 nouveau-nés afin de corréler les concentrations et l'indication pour le dosage (AG entre 23 et 32 semaines avec une médiane à 28 semaines, poids de naissance 540 à 2150 g, médiane 1030 g, 231 taux mesurés). Les doses administrées étaient comprises entre 2.5 et 10.9 mg/kg/j et les concentrations obtenues ont varié entre 3.0 et 23.8 mg/L. 95% de tous les enfants ont eu un taux entre 5 et 20 mg/L, y compris 91% des enfants ayant une insuffisance rénale (n=23) et tous les enfants ayant un dysfonctionnement hépatique (n=13). Les concentrations obtenues en cas de non réponse au traitement ont été comparables à celles obtenues durant le monitoring de routine.
Certains bébés, surtout les prématurés, ont besoin de doses plus élevées pour l'extubation. Steer et coll. [142] ont comparé un régime de 40 mg/kg (dose de charge) suivi de 10 mg/kg/j versus une dose de charge de 10 mg/kg suivi de 2.5 mg/kg/j dans la période periextubation (n=234). Avec la posologie plus élevée, le risque d'échec d'extubation a diminué de 30 à 15% (RR 0.51, IC95% 0.31-0.85, NNT 7) sans qu'il y ait eu de différence significative au niveau des effets indésirables et sans différence dans l'évaluation neurologique après 12 mois. Ce régime aboutit à des concentrations sériques plus élevées mais généralement bien tolérées, comme une étude pharmacocinétique chez 59 prématurés d'un AG entre 24 à 29 semaines l'a démontré. La concentration sérique moyenne était de 47.4 ± 12.4 mg/L, avec une marge de 18.9 à 79.8 mg/L [138]. D'autres études confirment que la caféine est généralement bien tolérée, même à des concentrations bien plus élevées que la limite supérieure de la marge thérapeutique de référence [69] et que la validité de cette marge est douteuse. Il n'y a pas d'étude qui a évalué le rapport coûts-efficacité d'un TDM [35]. En conclusion, la variabilité dans la réponse clinique est très grande, les relations concentration–effet et concentration–toxicité sont faibles. Un monitoring des taux sériques en routine toutes les 1 à 2 semaines, comme proposé par certains auteurs, n'est pas nécessaire [137, 141]. Un dosage peut être éventuellement fait en cas de suspicion de toxicité ou de non réponse. Un monitoring dans la salive est possible, les concentrations sériques et salivaires étant bien corrélées [139].

2.7 Digoxine

La digoxine est le digitalique normalement recommandé chez les patients pédiatriques. Son effet principal est lié à l'augmentation de la force de contraction myocardique. Chez les patients pédiatriques, son efficacité est démontrée en cas d'arythmies, surtout supra-ventriculaires, mais controversée en cas d'insuffisance cardiaque congestive. Comme l'insuffisance cardiaque est souvent – dans ce cas – due à une malformation congénitale, le myocarde, probablement sain et déjà hyperactif ne bénéficie pas de l'effet de la digoxine [143].
Chez les patients adultes hospitalisés, une grande proportion (jusqu'à 25%) souffre des effets indésirables lors de prescription de digoxine. Il n'existe pas de données chez les enfants, mais le risque de toxicité est surtout important pendant la digitalisation. Pour celle-ci, une dose de charge est donnée sur les premières 24 heures (la moitié au début, puis un quart toutes les 8 heures). Le traitement d'entretien peut être administré *per os*, généralement 12 heures après la dernière fraction de la dose

de charge. Chez le prématuré, la dose de charge totale est de 20 à 25 µg/kg, chez l'enfant à terme de 30 µg/kg, la dose d'entretien étant de 5 et de 8 à 10 µg/kg/dose, respectivement [143].

L'absorption de la digoxine après administration *per os* est bonne et la biodisponibilité est comprise entre 70 et 80% chez l'adulte comme chez le nouveau-né. La distribution de la digoxine dans les tissus dépend largement de la distribution et de l'activité de la Na^+/K^+-ATPase ; la substance ne se distribue pas dans la graisse corporelle, mais est retrouvée dans le liquide céphalorachidien. L'activité physique influence la distribution de la digoxine dans les tissus, surtout dans la musculature et le cœur ; la concentration sérique diminue pendant l'activité physique. Bien que la digoxine ne soit pas largement métabolisée, deux voies de métabolisation existent dont l'importance est variable. Dans l'estomac et probablement dans d'autres organes (p.ex. le foie) la digoxine est hydrolysée en divers métabolites. L'hydrolyse est renforcée si l'acidité augmente. Dans l'intestin, la digoxine est réduite par les bactéries (cette voie ne se développe pas avant l'âge d'environ huit mois). Certains métabolites sont actifs et leur puissance est équivalente ou plus faible que celle de la substance-mère. La clairance varie fortement durant la période néonatale, et dépend selon certains auteurs de l'AG, du poids et même de la concentration sérique (ce qui indiquerait une élimination non linéaire dans la période néonatale) [144]. Les valeurs observées se situent entre 0.7 et 5 mL/min/kg. A cause de problèmes d'interférences analytiques (cf. ci-dessous), les résultats des études cinétiques (surtout des plus anciennes) sont à considérer avec prudence [144, 145].

Chez le nouveau-né, la présence de facteurs endogènes structurellement proches de la digoxine (endogenous digoxin-like substances, EDLS, ou digoxin-like immunoreactive factors, DLIF) peut faussement augmenter les concentrations mesurées et compromettre ainsi la valeur du dosage. La présence de ces facteurs a été observée chez les nouveau-nés, les femmes enceintes et certains patients avec une maladie rénale ou hépatique et récemment aussi dans d'autres pathologies (p.ex. hypertension). Ces facteurs sont fortement liés aux protéines et peuvent interférer avec les méthodes immunologiques généralement utilisées en routine. L'impact dépend du test et ceux qui utilisent des anticorps polyclonaux sont plus affectés que ceux utilisant des anticorps monoclonaux. En effet, des « concentrations thérapeutiques » de digoxine ont été mesurées chez des nouveau-nés non exposés à la digoxine (ni *in utero* ni après la naissance). Une réaction croisée ne peut être évitée qu'en utilisant une méthode séparatrice ou une méthode immunologique démontrée comme non affectée. Une autre possibilité est de mesurer la fraction libre de la digoxine par ultrafiltration préalable de l'échantillon (la liaison protéique de la digoxine est d'environ 25%). Les concentrations des EDLS tendent à diminuer avec l'AG [143]. En cas d'administration d'anticorps anti-digitaliques, fragments FAB, suite à une intoxication, une interférence avec les méthodes immunologiques est également observée, falsifiant le résultat ; dans ce cas aussi, la mesure de la fraction libre peut résoudre ce problème [14, 143, 145]. Un autre problème analytique est représenté par le manque de spécificité de la majorité des méthodes pour les métabolites de la digoxine et pour d'autres substances, surtout la spironolactone et la canrénone. Ces deux derniers font faussement diminuer la concentration mesurée et entraînent un risque d'intoxication iatrogène. Cette dernière interférence ne concerne plus les nouvelles méthodes immunologiques, dont la réactivité croisée est très faible [145].

Théoriquement, la digoxine est un candidat typique pour le TDM. La marge thérapeutique de référence habituellement indiquée est comprise entre 0.5 et 2 ng/mL. Cependant, la relation entre la concen-

tration sérique et les effets thérapeutiques et toxiques n'est pas bien déterminée. Différentes raisons peuvent être mentionnées, comme un manque d'études, l'absence de prise en compte de facteurs influençant la pharmacodynamie de la digoxine (p.ex. des maladies thyroïdiennes) ou la validité douteuse de la façon de mesurer la réponse thérapeutique dans certaines études. L'interprétation de la concentration sérique est alors très difficile. De plus, la découverte des EDLS et le manque de spécificité pour les métabolites a fait douter de la validité des études pharmacocinétiques et sur l'utilité du TDM utilisant des méthodes affectées par cette interférence. Des études plus récentes avec des méthodes plus spécifiques laissent penser que les concentrations sériques à cibler sont plutôt dans la limite inférieure de la marge thérapeutique (0.5 – 0.8 ng/mL), mais il y a clairement une grande variabilité dans la réponse. Le titrage de la dose devrait être fait en fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance à la digoxine. Des études coûts-efficacité pour le TDM de la digoxine n'existent pas [35]. Chez le nouveau-né, les études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques sont très rares et il n'y a pas d'études récentes (avec des méthodes spécifiques) évaluant la corrélation entre la concentration et l'effet. Habituellement, la marge thérapeutique adulte est appliquée [35, 143].

2.8 La néonatologie aux HUG

Le service de néonatologie et de soins intensifs de pédiatrie accueille tous les enfants prématurés et les nouveau-nés présentant un état instable. L'unité de néonatologie (NEONAT) dispose de 15 lits, plus 5 lits situés dans l'unité de soins intensifs de pédiatrie (USI). La NEONAT prend en charge tous les prématurés non intubés ; ceux qui nécessitent une respiration assistée sont placés aux USI. En 2007, la NEONAT a compté 850 admissions ; la durée moyenne d'hospitalisation était de 7 jours (5995 journées d'hospitalisation en total). Les USI ont compté 101 admissions de néonatologie (575 journées d'hospitalisation) [146].

La majorité des enfants soignés dans l'unité de néonatologie sont des prématurés, mais des enfants nés à terme peuvent également avoir besoin de soins rapprochés, ce qui est le cas par exemple des enfants ayant une détresse respiratoire ou une infection. D'autres causes pouvant entrainer une hospitalisation du nouveau-né sont par exemple des convulsions néonatales ou des malformations crânio-faciales ou digestives. Pour les enfants prématurés, les problèmes médicaux concernent l'immaturité des organes et la nécessité de réanimation à la naissance.

La prescription des médicaments dans le service de néonatologie et de soins intensifs de pédiatrie est informatisée depuis début 2008 (Centricity Critical Care Clinisoft© 6.0 SP2, GE Healthcare Integrated IT Solutions). Il n'y a plus de retranscription des ordres. Ce logiciel présente également un kardex informatisé qui contient alors le suivi (visualisé) des paramètres biologiques, des soins, du traitement, etc.

3 Objectifs du travail

Les médecins responsables de l'unité de soins intensifs de pédiatrie et de l'unité de néonatologie des HUG avaient évoqué l'absence d'une approche standardisée du TDM des médicaments dans ces unités, que ce soit par rapport à l'indication, au nombre d'analyses demandées et au moment du TDM.

L'objectif de ce travail était de faire un état des lieux, en identifiant les médicaments pour lesquels un TDM est effectué et en évaluant sa qualité pour les substances les plus fréquemment dosées. Sur la base des résultats et des recommandations de la littérature, des propositions d'optimisation (sous forme d'outils ou de stratégies) devaient être développées et implémentées progressivement.

Le travail a été structuré autour de différentes étapes :

3.1 TDM en Suisse

Une partie de ce travail consistait à effectuer une enquête auprès des hôpitaux suisses afin de savoir quel soutien peut être offert en matière de TDM en général (c'est-à-dire pour tous les patients) et d'identifier des hôpitaux qui ont mis en place des outils et des stratégies particuliers afin de profiter de leur expérience.

3.2 Processus du TDM en néonatologie, raisonnement et comportement par rapport au TDM

La première partie de ce projet a permis de décrire rétrospectivement le processus du TDM en néonatologie aux HUG. Les médicaments pour lesquels un TDM a été demandé durant une période de 12 mois (du 01.04.2008 au 31.03.2009) ont été identifiés, y compris le nombre de demandes par médicament et par patient. Le but était d'identifier les trois médicaments les plus fréquemment dosés. Le processus du TDM a été décrit à l'aide d'entretiens semi-structurés avec les personnes impliquées dans le processus, d'observations faites par rapport au TDM dans les unités de soins intensifs de pédiatrie et de néonatologie et des informations en matière de TDM mises à disposition des médecins suivants des nouveaux-nés (recommandations internes, enseignement, etc).

Afin d'évaluer le raisonnement des médecins par rapport au TDM (choix du moment, interprétation du TDM) et de comparer leurs attitudes face au même cas, un questionnaire a été élaboré et distribué à ceux d'entre eux qui avaient travaillé aux soins intensifs de pédiatrie et / ou en néonatologie durant la période retenue pour l'étude rétrospective. Le questionnaire comportait deux cas cliniques. Combiné aux résultats de l'étude clinique, l'objectif du questionnaire était de mieux comprendre les problèmes liés au TDM.

3.3 Etude rétrospective sur le TDM

La deuxième partie de ce projet a permis d'évaluer la qualité du TDM des trois médicaments les plus fréquemment dosés, à travers une étude rétrospective du 01.04.2008 au 31.03.2009. Le but était d'analyser :

- la proportion de nouveau-nés traités par ces médicaments chez qui un TDM a été effectué
- à quel moment le TDM a été effectué
- la variabilité des taux obtenus par rapport à la marge thérapeutique
- l'indication du TDM (dans la mesure du possible)
- l'action entreprise par le médecin en fonction du résultat du TDM
- les aspects procéduraux (comme le délai entre le prélèvement et la communication du résultat)

3.4 Développement des nouvelles recommandations et mise en place d'outils de soutien

Sur la base de cet état des lieux, de nouvelles recommandations pour le TDM de la gentamicine et de la vancomycine, incluant de nouvelles recommandations pour l'administration de la gentamicine, ont été élaborées en collaboration avec les pédiatres infectiologues des HUG. Les informations présentes dans Clinisoft© ont été modifiées en conséquence. Pour renforcer l'application des nouvelles recommandations, des colloques de formation ont été réalisés auprès des médecins et des soignants et des cartes pour la poche ont été distribuées aux médecins. Les informations relatives au TDM de ces médicaments ont été harmonisées. Une enquête de satisfaction a été menée auprès des médecins dans les unités de soins intensifs pédiatrie et de néonatologie afin d'évaluer l'utilité pratique des nouvelles recommandations. L'impact de ces mesures pourrait être évalué dans un second projet.

4 Le TDM dans les hôpitaux suisses

4.1 Introduction et objectif

La manière dont le monitoring thérapeutique (TDM) est organisé dans une institution (les outils de soutien mis en place, la présence d'une unité TDM et son organisation) peut influencer sa qualité et son impact clinique sur les patients (cf. chapitre 1.4, p. 12). Alors que le service TDM est une prestation très répandue dans certains pays, il semble peu développé en Suisse, même si, de manière générale, l'organisation du TDM dans les différents hôpitaux suisses est peu connue.
L'objectif de cette partie du travail était d'évaluer quel soutien institutionnel est offert dans le domaine du TDM aux médecins et aux soignants dans les hôpitaux suisses.

4.2 Méthode

Une enquête structurée par questionnaire (annexe 1) évaluant les phases pré-analytique et post-analytique du monitoring thérapeutique (cf. chapitre 1.4, p. 12) a été envoyée aux services de pharmacologie clinique des hôpitaux universitaires et aux responsables des laboratoires de chimie clinique des hôpitaux suisses. Les adresses ont été recherchées sur le site web de chaque hôpital. Si aucun contact n'a pu être trouvé, la pharmacie de l'hôpital concerné a été contactée pour obtenir les informations. Les hôpitaux contactés étaient des hôpitaux publiques, soit universitaires, de prise en charge centralisée ou de soins de base (= hôpital de soins généraux, niveau 1 à 3) et les hôpitaux spécialisés en pédiatrie selon la dernière publication de l'OFSP [147].
Le questionnaire a été envoyé par courrier électronique à 26 hôpitaux entre février et mars 2009. Pendant la même période, les services de pharmacologie clinique de trois hôpitaux universitaires (CHUV, Universitätsspital Basel, HUG) ont été visité et l'enquête réalisée de manière orale. Deux laboratoires de cliniques spécialisées ont également été contactés par téléphone pour obtenir les réponses au questionnaire. Au total, 31 hôpitaux (5 de niveau 1, 18 de niveau 2, 8 de niveau 3 et 3 hôpitaux spécialisés en pédiatrie), de toute la Suisse (romande, alémanique et italienne) ont reçu le questionnaire. Au besoin, les pharmacies de certains hôpitaux ont du être contactées pour obtenir des informations complémentaires.

4.3 Résultats

Vingt (64.5 %) hôpitaux ont répondu au questionnaire, dont 13 de Suisse alémanique et 7 de Romandie. Dans un des hôpitaux de niveau 3, les dosages sont réalisés par un laboratoire externe privé, le pharmacien n'a par conséquent pas pu donner de renseignements. Cet hôpital a été exclu et les réponses de 19 hôpitaux ont été inclues dans l'évaluation. Les réponses sont dans l'annexe 2.
Dans 5 cas, la pharmacie de l'hôpital a été contactée pour des informations supplémentaires ou pour répondre au questionnaire. Les caractéristiques des hôpitaux ayant participé à l'enquête sont résumées dans le tableau 4.1. Parmi ces 19 hôpitaux, 2 font analyser tous les dosages sanguins par un

laboratoire externe, les 17 autres effectuent tout ou partie des dosages dans le laboratoire interne. Deux hôpitaux n'ont pas d'unité de néonatologie.

Type d'hôpital	
Hôpital universitaire (niveau 1)	5
Prise en charge centralisée (niveau 2)*	8
Soins de base (niveau 3)	3
Spécialisé pédiatrique	3

Taille (nombre de lits)	
< 200	3
201 - 500	8
501 - 800	3
801 - 1000	2
> 1000*	3

Néonatologie (n=17)	
< 200	3
201 - 500	8
501 - 800	3

Tableau 4.1 : Caractéristiques des hôpitaux ayant participé à l'enquête

* Y compris un réseau d'hôpitaux avec centralisation des services laboratoires et pharmaceutiques

4.3.1 Pré-analytique, décision

Seize hôpitaux ont rempli cette partie du questionnaire. Des recommandations internes sur le TDM d'un ou plusieurs médicaments (dosage de routine ou dans des cas particuliers) sont disponibles dans 9 hôpitaux (56 %). Parmi les 7 autres hôpitaux (soit ceux sans aucune recommandation interne) se trouvent 3 hôpitaux universitaires et 2 hôpitaux de niveau 2 avec plus que 500 lits. La figure 4.1 montre pour quels médicaments les hôpitaux ont établi des recommandations internes par rapport au TDM.

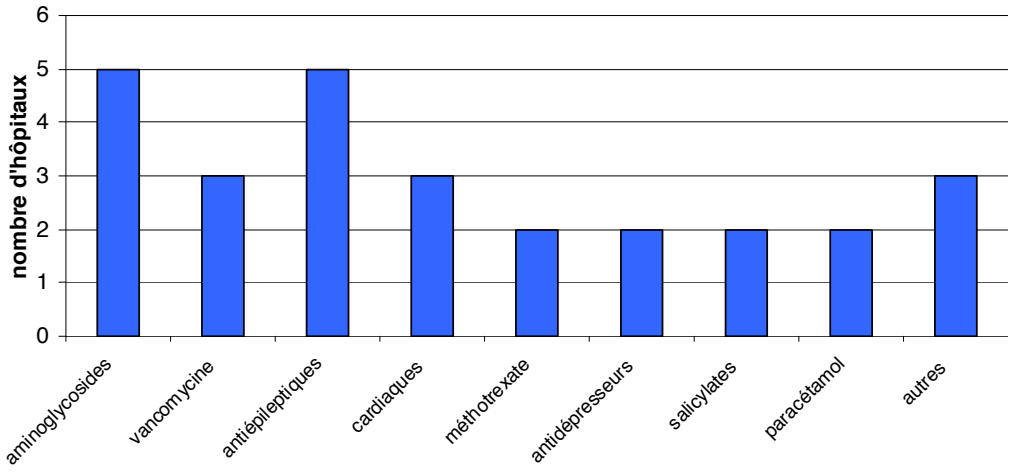


Figure 4.1 : Médicaments pour lesquels des recommandations internes pour le TDM ont été établi (n=16)

Deux hôpitaux ont implémenté une alarme, un « pop-up » ou un autre signal rappelant au médecin de faire un monitoring. Les médicaments concernés sont les aminoglycosides (dans les deux cas) et la phénytoïne. Dans un de ces cas, un « pop-up » s'ouvre lors de prescription de gentamicine ou de

phénytoïne, mais uniquement dans des services particuliers (soins intensifs de pédiatrie et néonatologie). Aucun hôpital ne dispose d'un système proactif visant à détecter les patients pouvant bénéficier d'un monitoring thérapeutique, par exemple à travers une validation des ordonnances par une tierce personne[10].

4.3.2 Pré-analytique, prélèvement sanguin

Sur les 19 hôpitaux, 7 (37 %) n'indiquent pas de volume de sang minimal pour les dosages chez les nouveau-nés et les nourrissons. Parmi ces 7 hôpitaux, 6 ont pourtant une unité de néonatologie dont 3 disposent de 10 lits ou plus (le nombre de lits n'est pas connu pour les 4 autres hôpitaux). Dans le cas de 2 cliniques spécialisées, une partie des prélèvements est faite par les collaborateurs du laboratoire.

Seize hôpitaux (84 %) fournissent des instructions concernant le moment du prélèvement par rapport à la dernière dose, dont 6 pour toutes les substances et les 10 autres uniquement pour certaines d'entre elles (figure 4.2). Huit hôpitaux (42 %) fournissent des instructions concernant le moment du prélèvement par rapport au début du traitement ou du dernier changement de la dose, dont 4 pour toutes les substances et les 4 autres uniquement pour certaines d'entre-elles.

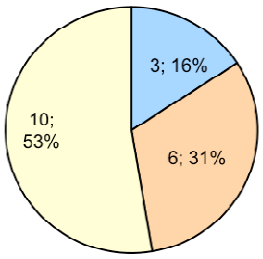
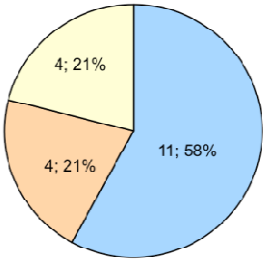
Instructions sur	Moment du prélèvement depuis la dernière dose	Moment du prélèvement depuis le début du traitement
Aucune substance		
Toutes les substances		
Certaines substances :	**Nbre d'hôpitaux**	
Aminoglycosides	8	3
Vancomycine	6	3
Antiépileptiques	4	2
Autres	4	2

Figure 4.2 : Instructions concernant le moment de prélèvement par rapport à la dernière dose et le début du traitement (n=19)

[10] Les demandes proactives lors de la visite du pharmacien clinicien ou du pharmacologue ne sont pas considérées par cette question, cf. discussion.

4.3.3 Post-analytique, interprétation du résultat

Le résultat est normalement rendu au prescripteur avec des valeurs de référence (marge thérapeutique ou seuil de toxicité), soit pour toutes les substances (12 hôpitaux, 63 %), soit seulement pour certaines d'entre elles (7 hôpitaux, 37 %) ; les médicaments pour lesquels des valeurs de référence ne sont pas toujours fournies sont principalement les immunosuppresseurs et le méthotrexate.
Seuls 3 hôpitaux communiquent systématiquement par téléphone au médecin un résultat hors de la valeur de référence.
La figure 4.3 montre le soutien dans la phase post-analytique. Il se limite dans une grande partie au rendu du résultat accompagné par les valeurs de référence (10 hôpitaux, 52.6 %). Quatre hôpitaux ont mis en place des particularités pour les antibiotiques. Deux hôpitaux ont mis en place un service TDM, sous la responsabilité de pharmacologues cliniques. Ce service est à disposition 24/24 heures et les résultats ne sont rendus au demandeur qu'après validation par le pharmacologue, sauf en cas d'urgence. Ces pharmacologues offrent leurs prestations aussi à d'autres hôpitaux de la région. Trois hôpitaux de niveau 2 et 3 ont indiqué qu'ils y font traiter tous (1) ou certains (2) dosages et profitent pour ces cas là aussi du service TDM (figure 4.3).

A: Les résultats sont rendus avec des valeurs de référence seules.

Hôpital niveau 1 : 1 de 5 (20 %)
Hôpital niveau 4 : 6 de 8 (75 %)
Hôpital niveau 3 : 0 de 3 (0 %)
Clinique Spécialisée : 3 de 3 (100 %)

B : Particularités pour les antibiotiques

Cas C1: Tous les résultats des patients adultes sont contrôlés et commentés si nécessaires par une personne spécifiquement formée; ceci n'inclut pas des recommandations de posologie. Responsable: infectiologie, type d'hôpital: niveau 1

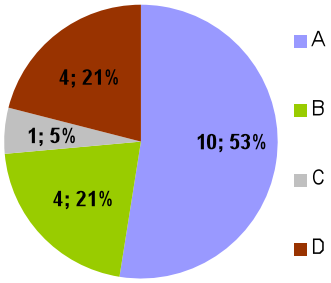
Cas C2: Une recommandation posologique à la base de la pharmacocinétique individuelle peut être demandée (méthode de Sawchuk et Zaske). Responsable: responsable de la chimie clinique, type d'hôpital: niveau 2

Cas C3: Les dosages de la gentamicine sont effectués dans un hôpital universitaire, son service TDM le contrôle et rajoute un commentaire et une recommandation de posologie si nécessaire. Type d'hôpital: niveau 3

Cas C4: Vancomycine, gentamicine, tobramycine: Le prescripteur est contacté en cas de taux hors la marge, une recommandation posologique est faite si nécessaire. Responsable: pharmacie clinique, type d'hôpital: niveau 3

C: Tous les résultats sont rendus avec un commentaire si nécessaire

Tous les résultats sont contrôlés par une personne formée en TDM. Pour les antibiotiques (tous les patients, y compris les nouveau-nés) une recommandation de posologie sur la base de la pharmacocinétique individuelle peut être demandée. Responsable: chimie clinque, type d'hôpital: niveau 1



D: Service TDM

Tous les résultats sont contrôlés et commentés si nécessaire par une personne formée en TDM; le résultat n'est transmis au médecin qu'après ce contrôle. Une recommandation de posologie sur la base de la pharmacocinétique se fait pour certains médicaments ou cas spécifiques. Le service est à disposition 24/24 heures.
Responsable: pharmacologie clinique, type d'hôpital: niveau 1

Cas D1: Prestation pour les patients adultes uniquement.
Médicaments: antiépileptiques, digoxine, théophylline, aminoglycosides, vancomycine, antiarythmiques, voriconazole, posaconazole. Tobramycine: ajustement de la dose selon AUC souhaitée (méthode cf. chapitre 1.2).
Client: 1 hôpital niveau 2 (pour les dosages de digoxine, phenytoïne, VPA, phénobarbital, théophylline, amiodarone).

Cas D2: Tous les patients (y compris la néonatologie), tous les médicaments. En cas de traitement antibiotiques chez des enfants une adaptation à la première dose est proposée sur la base du calcul des paramètres pharmacocinétiques individuels (méthode Sawchuk et Zaske). Ceux-là peuvent également être demandés pour d'autres patients, le cas échéant.
Client: 1 hôpital niveau 3 (pour tous ses dosages).

Figure 4.3 : Soutien dans le post-analytique (n=19)

Cinq hôpitaux proposent une recommandation de posologie sur la base du calcul de la pharmacocinétique individuelle, si le nombre de dosages le permet. Les médicaments concernés sont surtout les aminoglycosides, puis la vancomycine. Pour calculer l'adaptation, 2 hôpitaux utilisent MS Excel© et 2 hôpitaux utilisent un logiciel maison développé par l'un des deux. Ppour le cinquième hôpital, le logiciel utilisé n'est pas connu. Aucun hôpital n'utilise actuellement une approche bayésienne pour l'adaptation des antibiotiques.
Enfin, dans les 5 hôpitaux universitaires, le service de pharmacologie clinique peut être sollicité pour une consultation. Pour obtenir des renseignements supplémentaires, les médecins peuvent s'adresser au responsable du laboratoire. Dans 4 hôpitaux de niveau 2 et 3 ainsi que dans une clinique spécialisée, un service de pharmacie clinique peut être consulté (mentionné 4 fois), dans 3 autres hôpitaux, les médecins sont renvoyés au service de pharmacologie clinique de l'hôpital universitaire de la région.

4.4 Discussion

Le but de cette enquête était d'évaluer quel soutien institutionnel en terme de TDM est offert au médecin en charge du patient dans les hôpitaux en Suisse.
Pour la prescription du TDM (phase pré-analytique), aucun hôpital ne dispose d'un service avec une démarche proactive. Ce type de soutien pourrait être offert dans un contexte de validation de l'ordonnance par le pharmacien comme en France. L'autre possibilité est une détection informatisée visant à cibler les patients pouvant bénéficier d'un TDM (p.ex. par une alerte). Ce type de soutien est pour l'heure peu implémenté en Suisse, puisque seuls deux hôpitaux ont installé des alertes TDM dans leur système de prescription informatisée.

Des recommandations internes à chaque institution sont nécessaires car les recommandations publiées dans les livres de références peuvent varier. Les documents internes clarifient ainsi la politique institutionnelle et peuvent aider à rationnaliser les dosages sanguins. En plus, de telles recommandations peuvent être utiles à la formation des médecins. Il est ainsi étonnant que parmi les sept hôpitaux qui ne disposent de recommandations internes pour aucun médicament, on trouve trois hôpitaux universitaires. Il est toutefois possible que de telles recommandations existent quand même, mais restent internes à un service spécifique (p.ex. neurologie) et aient ainsi échappé à la personne ayant répondu au questionnaire.

Pour les nouveau-nés et les nourrissons, il est particulièrement important de limiter les prélèvements sanguins et donc la perte de sang pour éviter une anémie. Il est étonnant que 6 sur 17 hôpitaux (35%) possédant une unité de néonatologie ne proposent pas de volume minimal. Les appareils modernes utilisés pour l'analyse de la majorité des substances fréquemment dosées n'ont besoin que d'une petite quantité de sang, normalement inférieure à un millilitre. Pourtant, la quantité de sang habituellement prélevée est de plusieurs millilitres chez les adultes et les soignants en néonatologie limitent d'eux-mêmes le volume de sang envoyé au laboratoire. Lorsque la quantité minimale n'est pas con-

nue, la prise d'un volume inutilement élevé ou l'inutilité d'un échantillon non dosable (car de volume trop faible) conduit à des prélèvements sanguins inutiles

Il est largement rapporté dans la littérature qu'un pourcentage non négligeable des prélèvements ne sont pas faits au bon moment, soit par rapport à l'administration de la dernière dose, soit par rapport à l'atteinte de l'état d'équilibre après le début du traitement ou le dernier changement de la posologie (cf. chapitre 1.4). La majorité des hôpitaux suisses (84%) donnent des instructions sur le moment du prélèvement par rapport à la dernière dose, mais seuls 31 % le font pour tous les médicaments. En revanche, seuls 42% des hôpitaux donnent des instructions sur le moment de prélèvement lors d'un changement de posologie ou après le début du traitement, tenant compte du délai nécessaire pour arriver à l'état d'équilibre. Cette information est précieuse, même s'il est aisé de calculer le temps pour atteindre l'état d'équilibre à partir de la demi-vie et que, dans certaines situations, un dosage puisse tout de même s'avérer nécessaire plus tôt (cf. chapitre 1.2).

Concernant la phase post-analytique, l'enquête montre que le soutien aux professionnels est très variable. Il va de la simple communication du résultat avec la marge thérapeutique ou le seuil de toxicité (42 à 52 %, c.-à-d. la catégorie A de la figure 4.3), à un service de TDM bien établi qui valide tous les résultats, ajoute un commentaire ou discute au besoin avec le médecin en charge du patient. Cette variabilité s'explique probablement par les ressources disponibles, les priorités définies par les services de pharmacologie clinique, du moins dans les hôpitaux universitaires, et les besoins exprimés par les médecins. Seuls deux hôpitaux disposent d'un service TDM structuré (dont d'autres hôpitaux peuvent également profiter) et cinq font systématiquement ou sur demande une individualisation pharmacocinétique du traitement, essentiellement pour la vancomycine et les aminoglycosides. En ce qui concerne la néonatologie, il n'y a manifestement qu'un seul hôpital en Suisse où une individualisation pharmacocinétique est effectuée systématiquement pour le traitement antibiotique par les aminosides ou la vancomycine.

L'approche bayésienne n'est pas répandue en Suisse, contrairement à d'autres pays, comme les Pays-Bas, où les recommandations posologiques s'adaptent au modèle de population choisi (logiciel MW\Pharm, développé par l'Université de Groningen) [11]. Selon une enquête de l'association européenne des pharmaciens hospitaliers (EAHP) effectuée en 2005 [148] une activité de pharmacie clinique, avec consultation pharmacocinétique, existe dans chaque hôpital ayant répondu. Selon cette même enquête, 5 pharmacies hospitalières en Suisse (28 participants) ont déclaré effectuer des consultations pharmacocinétiques et 3 ont mentionné des consultations pharmacocinétiques régulières pour les aminoglycosides (3), la digoxine (2), la carbamazepine (1), le lithium (1) et le phénobarbital (1).

La présente enquête était adressée aux responsables des laboratoires de chimie clinique impliqués activement dans le processus du TDM. Les pharmacies d'hôpitaux ont été consultées au sujet du TDM dans 4 hôpitaux ayant participé à cette enquête, ce qui correspond au résultat suisse de

l'enquête de l'EAHP. Pourtant, selon ces résultats, il n'y a qu'un hôpital ou cette activité correspond à un soutien systématique, et pour les antibiotiques uniquement.

Un soutien institutionnel dans le domaine du TDM doit comprendre des aides systématiquement disponibles pour tous les médecins, comme des recommandations internes, des outils informatiques, etc. Généralement, le médecin en charge du patient peut demander l'avis d'un spécialiste consultant, par exemple d'un infectiologue ou d'un neurologue qui, dans le cadre de sa consultation, peut proposer un monitoring, le guider et l'interpréter. Pourtant, un tel soutien est difficile à obtenir pour chaque patient et n'a pas été répertorié par la présente enquête. Il est aussi vrai que les patients sont parfois suivis par un spécialiste (surtout au début du traitement) qui s'occupe donc aussi du TDM du médicament donné, notamment avec les immunosuppresseurs ou les antiviraux. Un autre soutien possible pourrait également être la demande proactive de dosages sanguins par un pharmacologue ou un pharmacien clinicien qui suivrait la visite médicale, mais, à nouveau, ce type de soutien ne concernerait qu'une partie des patients. Le développement d'alertes dans le système de prescription informatisée et un soutien par une unité dédié au TDM semble être la manière la plus efficace de couvrir tous les patients d'une institution.

4.5 Conclusion

Il existe une très grande hétérogénéité en termes de soutien au TDM offert dans les hôpitaux suisses. La plus grande variabilité concerne la phase post-analytique, ce qui reflète les différences dans les ressources et priorités données au TDM et correspond aussi probablement aux besoins identifiés ou définis par les cliniciens.

5 Processus du TDM dans les unités néonatologie et soins intensifs de pédiatrie aux HUG

5.1 Introduction et objectif

L'organisation et le fonctionnement du "Therapeutic Drug Monitoring" dépendent de différents acteurs (le service et son personnel médico-soignant, le laboratoire, les consultants, etc.). Aux HUG, le TDM n'est pas formalisé par la présence d'un service TDM ; la première étape de ce travail a ainsi été dédiée à comprendre le processus du TDM dans les unités de néonatologie et de soins intensifs de pédiatrie des HUG. L'objectif était de modéliser le processus :

- en identifiant les médicaments monitorés chez les nouveau-nés et les médicaments candidats pour une analyse plus approfondie du TDM (c.-à-d. les trois médicaments les plus fréquemment dosés par rapport au nombre de patients) ;
- en identifiant les personnes impliquées dans le processus, leurs tâches, les outils de soutien disponibles pour le personnel médico-soignant ;
- en décrivant les étapes du processus.

5.2 Méthode

Les analyses de concentrations sanguines des médicaments de la période allant du 01.04.2008 au 31.03.2009 ont été extraites d'Unilab© (système de gestion des laboratoires des HUG, direction informatique de gestion) pour les unités NEONAT (tous les patients) et USI (les patients âgés de moins de 31 jours). La requête d'extraction se trouve en annexe 3. Les trois médicaments les plus fréquemment dosés (en termes de nombre de patients) ont été identifiés (gentamicine, vancomycine et phénobarbital).

Sur les sites intranet du département de l'enfant et de l'adolescent (DEA) et des laboratoires des HUG, tous les documents contenant des informations par rapport au TDM de ces trois médicaments ont été recherchés par consultation directe sans utilisation d'un moteur de recherche. Les aides à la décision des logiciels de prescription – Clinisoft© et PresCo©[11] – ont été recensées. Pour les médicaments les plus fréquemment analysés, d'éventuels protocoles de prescription ont également été recherchés. Des entretiens semi-structurés ont été menés avec les infirmières responsables d'unité (IRU), les médecins responsables d'unité des unités NEONAT et USI, deux laborantins du laboratoire de toxicologie et suivi thérapeutique (STM) et un collaborateur du service des maladies infectieuses. D'autres personnes ont été contactées au besoin.

[11] PresCo© : Prescription Connectée ; application de prescription informatisée, implémentée dans le Dossier Patient Intégré (DPI), HUG, service d'informatique médicale. Cette application n'est pas utilisée dans le service USI/NEONAT, mais dans tous les autres services du DEA. Il peut alors représenter une source d'information pour les médecins en USI/NEONAT.

Dix actes de prélèvement (chez 10 patients différents) pour le monitoring de la vancomycine, de la gentamicine ou du phénobarbital ont été observés dans chaque unité : les patients qui allaient avoir un dosage ont été identifiés par contact régulier avec le personnel infirmier. Avec l'accord du soignant, l'acte de prélèvement a été observé afin de récolter les informations suivantes : volume de sang prélevé, nombre d'examens sanguins, nature de l'échantillon (sang capillaire, artériel ou veineux), site du prélèvement, voie d'administration du médicament, moment de la demande informatique. Si le prélèvement a été planifié la nuit, une fiche (annexe 4) à remplir a été transmise au soignant.

5.3 Résultats

5.3.1 Médicaments monitorés dans le service de néonatologie et soins intensifs pédiatriques

Entre le 01.04.2008 et le 31.03.2009 le service de néonatologie et de soins intensifs de pédiatrie a demandé 359 dosages sanguins de médicaments pour 104 patients (tableau 5.1). Cent nonante-deux (53.5%) demandes ont été faites par l'unité de néonatologie et 167 (46.5%) par l'unité de soins intensifs de pédiatrie.

La plus grande partie des demandes de dosage concerne la gentamicine, en termes de demandes (60.2%) et de patients (87.5%), suivi par la vancomycine (29% des dosages et 39.8% des patients) et par le phénobarbital (5.6% de dosages et 9.6% des patients).

D'autres dosages occasionnellement demandés sont représentés par les tricycliques, les benzodiazépines et les barbituriques. Ces dosages sont qualitatifs (présence / absence) et pas quantitatifs. Ils ne sont pas inclus dans cette étude.

Médicament	Nombre de dosages (NEONAT/USI)	Nombre de patients avec dosage (NEONAT/USI*)
Caféine	4 (0/4)	3 (0/3)
Carbamazépine	3 (2/1)	2 (1/1)
Digoxine	2 (0/2)	1 (0/1)
Gentamicine	216 (112/104)	91 (64/33*)
Phénobarbital	20 (15/5)	10 (6/4)
Phenytoïne	10 (5/5)	3 (1/2)
Vancomycine	104 (58/46)	31 (23/12*)
Total	**359 (192/167)**	**104 (74/38)****

Tableau 5.1 : Demandes de dosages sanguins durant la période d'étude

* Certains patients ont été hospitalisés dans les deux unités, la somme des patients des deux unités peut alors dépasser le nombre total de patients.

** Certains patients ont reçu plus d'un de ces médicaments, le nombre total de patients est alors inférieur à la somme de patients par médicament. Parmi les 31 patients avec un TDM de la vancomycine, 27 ont également eu un ou plusieurs dosages de la gentamicine.

5.3.2 Outils de soutien au personnel médico-soignant

Les applications informatiques (sites intranet DEA et laboratoires des HUG, Clinisoft© et PresCo©) contiennent plusieurs outils de soutien pour le personnel médico-soignant en matière de TDM. Il s'agit de documents publiés sur les sites intranet, d'aides à la décision intégrées dans la prescription des médicaments et de fenêtres d'alertes.
Les détails pour la gentamicine, la vancomycine et le phénobarbital sont listés dans le tableau 5.2.

5.3.2.1 Aides et informations implémentées dans Clinisoft©

Des **protocoles standards** sont implémentés dans Clinisoft© pour plusieurs médicaments. Ils proposent un schéma thérapeutique en fonction de l'AG (figure 5.1), y compris le diluant, son volume et la concentration finale. Des renseignements pharmacotechniques (compatibilité, durée recommandée de la perfusion, etc.) sont également donnés. A noter que pour le tacrolimus – médicament qui normalement ne concerne pas les nouveau-nés – le renseignement de faire un « taux quotidien à 8 h du matin avant la dose suivante » se trouve également dans le masque de prescription.

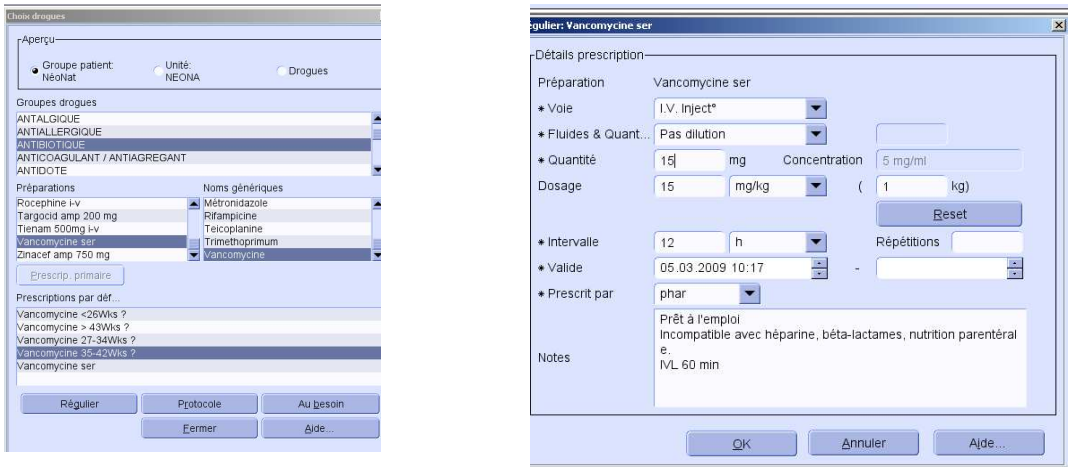
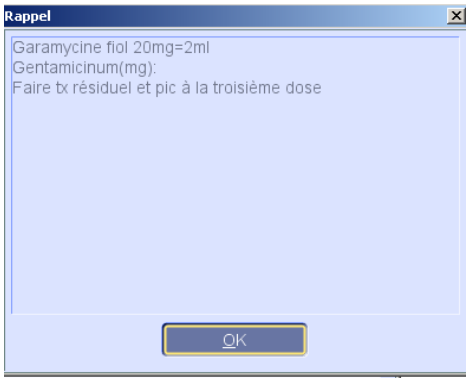


Figure 5.1 : Protocole standard pour la vancomycine proposé dans Clinisoft©
A gauche, le masque de choix de prescription avec les prescriptions par défaut en bas, à droite le masque de prescription du protocole standard chez un nouveau-né d'AG de 35 à 42 semaines.

Une **fenêtre d'alerte** s'ouvre quand la gentamicine ou la phénytoïne sont prescrites. Le message rappelle au médecin de faire un taux résiduel et pic à la 3ème dose (gentamicine), respectivement de suivre les taux (phénytoïne) (figure 5.2).
Des **liens** permettent d'accéder directement à divers documents publiés sur l'intranet de l'hôpital, dont la liste des quantités minimales de sang nécessaire pour les examens sanguins.
Les résultats de dosages ne sont importés d'Unilab© que pour la gentamicine (taux résiduel uniquement) et le tacrolimus. Les taux de références ne sont pas renseignés dans Clinisoft©. Un graphique visualise le taux résiduel et la dose de la gentamicine. Un tel graphique a également été mis en place pour le tacrolimus (figure 5.2).



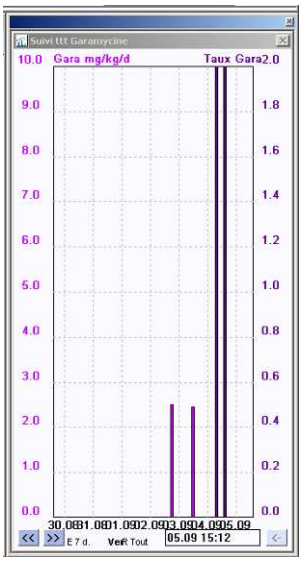


Figure 5.2 : Fenêtre d'alerte dans Clinisoft© et présentation graphique du TDM

A gauche : Cette fenêtre s'ouvre au moment de la prescription de la gentamicine.

A droite : graphique du suivi des taux résiduels de la gentamicine. En violet foncé, le résultat du dosage (qui dépasse 2 mg/L dans ce cas), en violet clair la dose administrée en mg/kg/dose. En bas, la date de l'administration resp. du dosage. A noter que l'échelle pour la concentration s'arrête à 2 mg/L.

5.3.2.2 Autres source d'informations sur la prescription et le TDM des médicaments

Aucun document n'a été trouvé sur le TDM en général, mais plusieurs documents publiés donnent des informations basiques sur le TDM d'un médicament particulier ; ces documents sont publiés dans le « carnet bleu » et le « cahier de l'interne » (site intranet du DEA, rubrique « Enseignement » ou sous forme papier). Les documents « Risque infectieux néonatal » [149] et « Méningite » [150] contiennent des arbres décisionnel pour le début de l'antibiothérapie dans ces deux indications et certaines informations sur la gentamicine et la vancomycine (tableau 5.2). Le document « Prise en charge du nouveau-né de mère toxicomane aux opiacés » [151] renseigne sur l'introduction du phénobarbital et son monitoring dans cette indication et le document « Pharmacologie cardio-vasculaire » [152] renseigne sur la digoxine et son monitoring.

Des renseignements par rapport au moment de prélèvement et les taux de références sont trouvés sur le site intranet des laboratoires des HUG, dans le répertoire des prestations (RPA). Sur ce site sont également renseignées les quantités minimales de sang exigées par analyse pour des bébés et enfants hospitalisés en pédiatrie [153].

Des livres de références fréquemment utilisés dans les unités NEONAT et USI sont le Drug Doses [83] et le Nelson [154] ; l'édition utilisée peut varier. Ces livres sont une source d'information personnelle, au choix du médecin, et ne font pas office de recommandations.

Médicament	Régime thérapeutique	Instructions au TDM	Valeurs de références
Gentamicine	**Clinisoft© / PresCo© :** 2.5 mg/kg/dose, intervalle : AG < 26 semaines : 24 heures AG 27-34 semaines : 18 heures AG 35-42 semaines : 12 heures AG > 43 semaines : 8 heures **Documents du site intranet DEA [149, 150] :** 2.5 mg/kg/12 heures (> 2000 g, < 7 jours) 2.5 mg/kg/8 heures (> 2000 g, > 7 jours)	**Clinisoft©** Fenêtre de rappel lors de la prescription «Faire un taux résiduel et pic à la troisième dose » **PresCo© :** Adaptation 1ère dose : taux à 2 et 12 heures après le début de la perfusion. **Site intranet du laboratoire :** Prélèvement avant l'injection et 30 minutes après la fin de l'injection Quantité minimale de sang nécessaire : 0.5 mL **Document « Méningite » [150]:** Contrôler le taux juste avant et 30 minutes après la 3ème dose	**Clinisoft© :** *pas renseigné* **PresCo© :** Taux : pic 6 – 12 mg/L, taux résiduel < 1.5 mg/L **RPA / Unilab© / DPI :** Avant administration: <1.5 mg/L Après administration : 5-10 mg/L (val. thérapeutiques) Avant administration: > 1.5 mg/L (val. toxiques) **Document « Risque infectieux néonatal » [149]:** Taux avant la dose : 0.5-1.5 mg/L, taux après la dose : 5-9 mg/L
Vancomycine	**Clinisoft© / PresCo© :** 15 mg/kg/dose, intervalle : AG < 26 semaines : 24 heures AG 27-34 semaines : 18 heures AG 35-42 semaines : 12 heures AG > 43 semaines : 8 heures **Documents du site intranet DEA [149, 150] :** 15 mg/kg/12 heures (> 2000 g, < 7 jours) 15 mg/kg/8 heures (> 2000 g, > 7 jours)	**Clinisoft© / PresCo©:** *pas renseigné* **Site intranet du laboratoire** Prélèvement 5 minutes avant le début de l'administration de l'antibiotique. Des taux pics (post dose) ne sont plus recommandés en routine. Quantité minimale de sang nécessaire : 0.5 mL **Document « Méningite » [150] :** Contrôler le taux à la 3ème dose	**Clinisoft© :** *pas renseigné* **PresCo© :** Taux pic 20-40 mg/L, taux résiduel 5 -10 mg/L **RPA / Unilab© / DPI :** Taux résiduel ciblé : 5 – 10 mg/L (jusqu'en 2008); 10 - 15 mg/L (depuis début 2009) **Document « Risque infectieux néonatal » [149]:** Taux avant la dose : 3-10 mg/L, taux après la dose : 20-30 mg/L
Phénobarbital	**Clinisoft© :** DC : 20 mg/kg ; peut être complétée par une demi-dose de charge DE : 5 mg/kg, début 24h après la DC **PresCo© :** Convulsions : 20 mg/kg iv sur 30 min, puis 5 mg/kg/j po en 1 fois, à adapter selon le taux résiduel **Document du site intranet DEA [151]:** DC im : 15-20 mg/kg, DE po : 5 mg/kg/j en 2x (24 heures après la DC)	**Site intranet du laboratoire :** Etant donné la longue demi-vie (adulte entre 49 et 120 h), le moment du prélèvement n'est pas très important. Le pic plasmatique est obtenu entre 2 et 18 heures. Quantité minimale de sang nécessaire : 0.5 mL **Document du site DEA [151]:** Taux plasmatiques après 48 heures de traitement	**Clinisoft© :** pas renseigné **RPA / Unilab© / DPI :** Thérapeutiques 65 – 150 µmol/L 65 - 150 µmol/L (val. thérapeutiques) >150 µmol/L (val. toxiques) **Document sur la prise en charge du NN de mère toxicomane aux opiacés [151]:** Irritabilité : 80-100 en µmol/L Convulsions : 120-150 µmol/L

Tableau 5.2 : Informations internes aux HUG concernant le traitement et le TDM de la gentamicine, de la vancomycine et du phénobarbital chez le nouveau-né

La liste est exhaustive. DC : dose de charge, DE : dose d'entretien. A noter que le service de maldies infectieuses a publié un document « Administration et monitorage de la vancomycine aux HUG » [155], valable pour les patients adultes. Ce document renseigne sur l'administration à dose intermittente et en perfusion continue. Le TDM est conseillé chez des patients avec une insuffisance rénale ou en cas de traitement de plus de 5 jours. Le taux résiduel est alors à effectuer avant la 4ème dose, le taux pic n'est plus recommandé.

Pour la gentamicine, le schéma de posologie du Drug Doses (édition 2008, [83]) est déjà documenté dans le tableau 2.4 (p. 37) ; le taux résiduel ciblé est < 1.0 mg/L ; le taux pic ciblé n'est pas renseigné, le moment de prélèvement non plus. Pour la vancomycine, le Drug Doses prévoit une dose de 10 mg/kg/8 heures pour tous les nouveau-nés. Les taux ciblés sont 20 – 40 mg/L (pic) et 5 – 10 mg/L (résiduel).
Dans le Nelson (édition 2008 – 2009, [154]), le schéma de posologie pour la gentamicine et la vancomycine est identique à celui dans Clinisoft©. Pourtant, pour la gentamicine, le schéma du Neofax [82] le tableau 2.4 (p. 37) ; est mentionné comme schéma alternatif. Les taux ciblés pour la gentamicine sont 5 – 12 mg/L (pic) et < 2 mg/L (résiduel), pour la vancomycine 20 – 40 mg/L (pic) et <10 – 15 mg/L (résiduel). Le moment du prélèvement n'est pas renseigné.
PresCo© propose également des protocoles standards et donne des informations relatives au TDM de certains médicaments dans le masque de prescription, sous la rubrique « Particularité pharmacologique ».

5.3.3 Description du processus

Le processus du TDM dans les unités NEONAT et USI est présenté graphiquement dans la figure 5.3. Sur 20 prélèvements observés, 16 ont été faits pour un dosage de la gentamicine, 4 pour un dosage de la vancomycine. Le prélèvement a été fait 6 fois pendant la nuit (récolte par feuille) et 6 fois avant le passage dans l'unité (interrogation de l'infirmière). Seuls 8 prélèvements ont été observés directement.

Etape 1, prescription et administration : Le traitement est prescrit et planifié dans Clinisoft©. Les détails d'administration (heure, voie, etc.) sont confirmés dans le logiciel suite à l'administration. Un médecin consultant (neurologue, infectiologue) peut être impliqué dans la décision de prescription. Spécialités prescrites et mode d'administration :

- Gentamicine : Garamycine® 20 mg / 2ml ; le double de la dose prescrite est dilué avec 4 mL de Glucose 5%, la tubulure est purgée ad 2 mL. L'administration se fait normalement par perfusion iv sur 30 minutes.
- Phenobarbital : Gardenal®, 40 mg / 2 mL (emballage avec poudre et solution pour la reconstitution). Administration en IV lente ou en perfusion iv sur 10 – 15 min. Phénobarbital sirop, 250mg / 50ml pour l'administration po.
- Vancomycine : Seringue prête à l'emploi fabriquée par la pharmacie des HUG, 50 mg / 10 mL. Perfusion iv sur au moins 60 min.

Etape 2, prescription d'un dosage : La prescription comprend l'heure de prélèvement (par défaut, le logiciel propose l'heure actuelle) et des instructions au test (facultatif). Le médecin communique alors la prescription à l'infirmière qui s'occupe du patient (surtout dans l'unité NEONAT et pour le TDM d'autres médicaments que la vancomycine et la gentamicine). Comme les soignants ont l'habitude de faire un dosage de la gentamicine à la troisième dose, il arrive que l'infirmier propose le dosage au

médecin s'il n'y a pas de prescription, voire que le dosage soit anticipé par le personnel soignant (c.-à-d. qu'il est effectué sans prescription informatique). Ceci a été observé 2 fois sur 20.

Pour la gentamicine et la vancomycine, le dosage résiduel est normalement planifié pour l'heure où la prochaine dose est programmée.

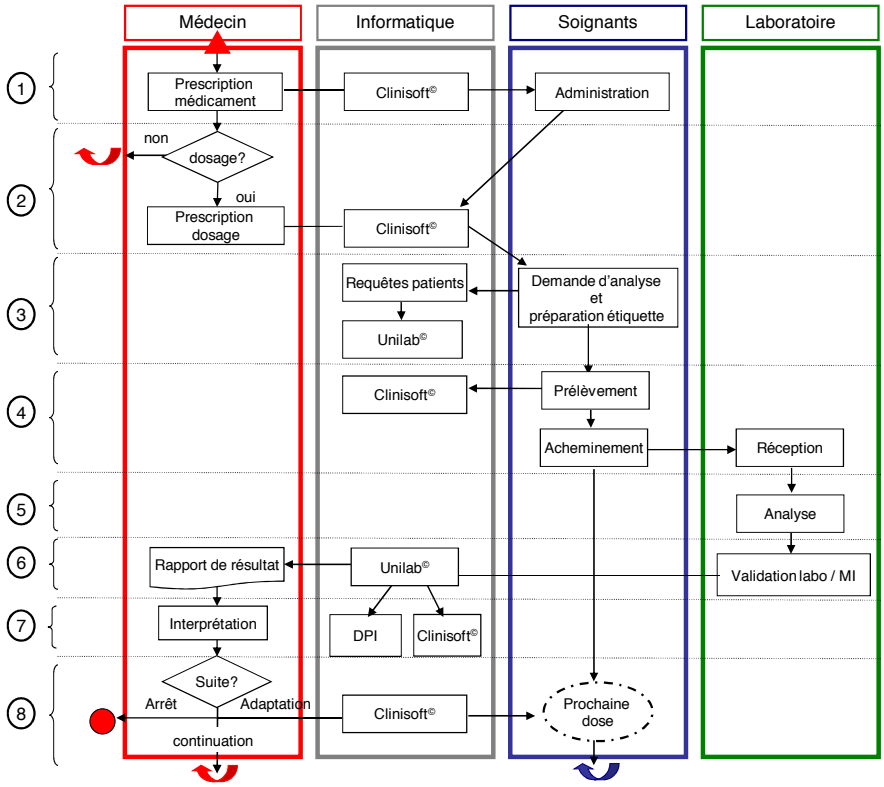


Figure 5.3 : Modélisation du processus du TDM dans les unités NEONAT et USI

▲ Début du processus, ● Fin du processus, ↩ Redémarrage du circuit, MI = services des maladies infectieuses

Etape 3, demande d'analyse : Elle est faite à l'aide du logiciel « Requêtes patients » (direction informatique de gestion, HUG) qui propose 4 moments de prélèvement standards (« maintenant », à 6.00 h, à 7.00 h, à 14.00 h), mais un autre moment peut être introduit manuellement. A l'ouverture du masque pour créer la demande (« chimie toxicologie urgence »), une fenêtre d'avertissement s'ouvre et demande d'indiquer l'heure de la dernière administration (à remplir obligatoirement pour pouvoir envoyer la demande), la dose, l'intervalle et la voie d'administration (iv, im, po). D'autres renseignements sont demandés, comme le motif de la demande (à remplir obligatoirement) et des commentaires. Le début du traitement ou le dernier changement de la dose et la durée de perfusion ne sont pas demandés explicitement. Le logiciel permet de réutiliser une ancienne demande du même patient et reprend alors toutes les informations supplémentaires (p.ex. l'heure de la dernière administration). La finalisation de la demande déclenche l'impression des étiquettes et de la fiche de demande d'analyse qui est à envoyer avec l'échantillon.

Quarante pourcent des demandes d'analyses pour les prélèvements observés ont été préparées à l'avance, 60% ont été préparées juste avant ou après le prélèvement. La différence maximale observée entre l'heure de prélèvement indiqué sur la feuille de demande et l'heure réelle de prélèvement était de 30 minutes.

Etape 4, prélèvement : Le prélèvement est effectué (en fonction des disponibilités) sur un accès veineux périphérique (une nouvelle ponction est souvent difficile car les veines sont fines et fragiles) ou sur un cathéter ombilical (artériel ou veineux). Le cathéter veineux central percutané utilisé dans les unités NEONAT et USI (type Silastic®, Deltec) ne permet pas de retirer du sang et n'est donc pas utilisé dans ce but. Un prélèvement capillaire, normalement sur le talon, représente une alternative souvent choisie. Les examens sanguins sont regroupés autant que possible. En cas de prélèvement sur un cathéter, 1.5 à 2 mL sont retirés avant le vrai échantillon pour s'assurer que celui-ci reflète bien le sang circulant. Ce sang prélevé en plus est réinjecté à la fin du prélèvement. L'échantillon est envoyé par pneumatique – plus rarement par transporteurs – à température ambiante. Idéalement, le prélèvement est confirmé dans Clinisoft© (heure, volume prélevé pour la totalité des examens).
Sur 20 prélèvements observés, 7 (35%) étaient des prélèvements capillaires, 8 (40%) des prélèvements artériels (dont 6 sur le cathéter ombilical artériel et 2 sur un cathéter périphérique), et 5 (25%) des prélèvements veineux (dont 3 sur le cathéter ombilical veineux et 2 sur une ponction périphérique). La voie de prélèvement et d'administration étaient identiques dans un cas (5%). Dans 60% des cas, le prélèvement était effectué uniquement pour le TDM. Dans les autres cas, le nombre d'examens réalisés en même temps que le TDM était compris entre 1 et 3. Le volume moyen retiré pour l'échantillon consacré au TDM était de 0.37 ± 0.18 mL, avec une marge de 0.125 à 0.6 mL et un volume médian de 0.3 mL. Le volume total moyen prélevé pour tous les examens sanguins y compris le TDM était de 0.55 ± 0.41 mL (marge : 0.125 – 2 mL, médiane 0.5 mL).
Le tube utilisé pour récolter l'échantillon dispose d'une graduation à 0.25 mL.

Etape 5, analyse : La date et l'heure exacte de la réception de l'échantillon par le STM sont imprimées sur la fiche de demande d'analyse (information non informatisée). Beaucoup des dosages faits quotidiennement et 24h/24h (dont tous les médicaments du tableau 5.1) sont effectués sur un appareil COBAS INTEGRA 400 Plus (Roche Diagnostics). La méthode d'analyse utilisée est un test immunologique par polarisation de fluorescence (FPIA). Le tableau 5.3 liste les paramètres d'analyse. Après la centrifugation (5 min), 100 µL de plasma sont idéalement utilisés pour l'analyse. Bien que l'appareil n'ait besoin que de quelques microlitres de plasma ou sérum pour l'analyse, une quantité minimale d'environ 60 µL est nécessaire pour le pipetage. La quantité de sang nécessaire dépend de l'hématocrite, soit environ le double de sa valeur. Les laborantins, sensibilisés aux difficultés de pouvoir prélever suffisamment de sang chez les nouveau-nés, réalisent parfois des analyses même sur des échantillons trop petits avant de demander un second prélèvement, par exemple en diluant le plasma pour augmenter le volume.

Médicament	Paramètres d'analyse
Gentamicine	Limite de sensibilité analytique : 0.04 mg/L Précision totale à trois niveaux : 3.1 mg/L ± 0.10 mg/L (CV 3.1%), 5.7 mg/L ± 0.11 mg/L (CV 2.0%), 7.0 mg/L ± 0.17 mg/L (CV 2.4%). Prix de l'analyse : 33.00 CHF
Vancomycine	Limite de sensibilité analytique : 0.74 mg/L Précision totale à trois niveaux : 8.7 mg/L ± 0.26 mg/L (CV 3.0%), 26.3 mg/L ± 0.57 mg/L (CV 2.2%), 54.6 mg/L ± 1.8 mg/L (CV 3.3%). Les réactifs ne présentent aucune réactivité croisée détectable avec le produit de dégradation cristalline CDP-1a. Prix de l'analyse : 33.00 CHF
Phénobarbital	Limite de sensibilité analytique : 1.0 mg/L Précision totale à trois niveaux : 12.0 mg/l ± 0.26 mg/L (CV 2.2%), 23.4 mg/L ± 0.62 mg/L (CV 2.7%), 52.0 mg/L ± 2.04 mg/L (CV 3.9%). Prix de l'analyse : 16.00 CHF

Tableau 5.3 : Paramètres d'analyse immunologique de la gentamicine, de la vancomycine et du phénobarbital aux HUG avec l'appareil COBAS INTEGRA 400 plus
Date des prix des analyses : septembre 2009.

L'analyse dure environ 10 minutes. En cas de résultat aberrant, un problème analytique est d'abord recherché, et lorsque cette possibilité est exclue, le laborantin prend contact avec l'infirmière ou le médecin.
Le délai minimal entre le prélèvement et l'obtention du résultat (c.-à-d. la fin de l'analyse) est d'environ 30 min. Ce délai peut se rallonger, surtout pendant la nuit, quand il n'y a qu'un seul collaborateur au STM, qui doit également prendre en charge les demandes toxicologiques des urgences et la validation des appareils à 04.00 et à 07.00 heures du matin.

Etape 6, validation : Le résultat rendu par l'appareil est retranscrit à la main sur la fiche de demande d'analyse et entré au fur et à mesure dans Unilab©. Cette validation technique déclenche la communication du résultat au médecin, sous la forme d'un rapport papier imprimé dans l'unité (dans le cas des antibiotiques, il porte la notion « provisoire »). Il n'est pas habituel de téléphoner systématiquement pour avertir le médecin en présence d'un résultat hors de la marge thérapeutique. Depuis Unilab©, les résultats sont transférés à DPI et partiellement à Clinisoft© (uniquement les résultats de la gentamicine résiduelle et du tacrolimus). En théorie, il n'y a pas de délai entre la validation technique et la diffusion des résultats sous forme papier et dans DPI / Clinisoft©. En pratique, il peut cependant y avoir un délai de quelques minutes pour les intégrer, selon le volume de données à traiter, et une à deux minutes pour l'impression du rapport dans l'unité[12]. Les résultats des dosages de la gentamicine et de la vancomycine sont encore validés par un collaborateur du service des maladies infectieuses auquel les fiches de demande d'analyse sont transférées chaque matin les jours ouvrables. Cette validation – effectuée au fur et à mesure – est un contrôle des informations reçues avec la demande d'analyse et l'annulation de la notion « provisoire » figurant sur le rapport. Aucune recommandation pour la suite

[12] Informations de M. Quoc-Hung Do, responsable du domaine médico-technique et laboratoire, unité applicatifs, développement et décisionnel, direction informatique de gestion.

du traitement (posologie, prochain dosage) ni interprétation du résultat n'est donnée, car la personne en charge de cette validation n'a pas accès au dossier du patient. Elle peut y rajouter des commentaires, mais il s'agit surtout de remarques par rapport à des erreurs et / ou des informations manquantes (p. ex. un résultat correspondant plutôt au pic selon les informations à disposition, mais déclaré comme résiduel).

Etape 7 et 8, interprétation et décision thérapeutique : L'interprétation des résultats se base sur les valeurs de référence indiquées sur le rapport d'analyse ainsi que dans DPI (cf. tableau 5.2). Dans l'USI, les soignants sont avisés de ne pas donner la prochaine dose avant que le résultat ne soit connu et que le médecin donne le feu vert pour continuer le traitement ; dans l'unité NEONAT, le résultat est également souvent attendu. Comme le prélèvement est normalement effectué à l'heure de la prochaine dose, un décalage dans l'intervalle posologique est forcément introduit.
Sur les 20 prélèvements observés, le résultat a été attendu avant l'administration de la prochaine dose dans tous le cas dans l'unité USI, et 8 fois sur 10 dans l'unité NEONAT.

5.4 Discussion

La plus grande partie des dosages concerne deux antibiotiques : la gentamicine et la vancomycine. Les demandes de dosages pour ces deux antibiotiques comptent pour 89.1% de tous les dosages recensés dans la période choisie (320/359) et, parmi les 104 nouveau-nés, 95 (91.4%) ont eu des dosages de gentamicine et / ou de vancomycine. Ce résultat semble logique au vu de l'utilisation de ce type d'antibiotique en néonatologie.

Aux HUG, le phénobarbital est utilisé en cas des convulsions néonatales [156] et comme traitement adjuvant à la morphine en cas de sevrage des opiacés, mais uniquement en deuxième ligne [151]. Il n'est pas préconisé pour le traitement de l'hyperbilirubinémie [157]. Il n'appartient pas aux médicaments fréquemment utilisés dans les unités NEONAT et USI [158]. Il semble alors logique que le nombre de patients traités par phénobarbital soit petit, tout comme le nombre de dosages effectués (cf. aussi chapitre 7). Cependant, comme il représente le troisième médicament dans la liste des substances les plus fréquemment dosées chez les nouveau-nés dans les unités NEONAT et USI, une analyse plus approfondie du TDM de ce médicament sera effectuée. L'analyse renseignera sur le nombre et le type de nouveau-nés recevant du phénobarbital ainsi que sur les situations où un TDM est effectué chez eux.

La caféine est très rarement dosée, les demandes ne comptant que pour 1.1%. Cependant, ce médicament fait partie des médicaments fréquemment prescrits en néonatologie : dans une étude menée en 2003 dans l'unité de néonatologie, la caféine faisait partie des 20 spécialités les plus fréquemment administrées, après la gentamicine mais avant la vancomycine [158]. Elle fait également partie des

médicaments les plus fréquemment livrés par la pharmacie[13]. La caféine ne fait que rarement l'objet d'un TDM, ce qui est en accord avec les données de la littérature. Un TDM de la caféine n'est pas recommandé en dehors de situations de suspicion de toxicité ou de non-réponse au traitement.

Les informations internes sur le monitoring de la gentamicine et de la vancomycine peuvent varier entre Unilab©, Clinisoft© et PresCo©, voire même être contradictoires. Elles s'écartent parfois également des recommandations les plus couramment proposées dans la littérature. Ainsi, pour la gentamicine, les taux de référence pour le pic varient entre Unilab© et PresCo© (5 – 10 mg/L versus 6 - 12 mg/L). Cette variation s'explique probablement par les différentes sources d'informations utilisées. Dans ce cas, la prise en compte de l'une ou l'autre des références n'entraînerait pas de risque pour l'enfant, mais pourrait éventuellement causer une confusion et des adaptations de traitement non nécessaires. En revanche, le taux résiduel maximal de référence pour la gentamicine est de 1.5 mg/L dans les deux logiciels. Généralement, cette limite est de 2 mg/L pour un traitement MDD ou chez les nouveau-nés et ≤ 1 mg/L pour un traitement ODD [10, 42, 69, 82]. La raison du choix des 1.5 mg/L aux HUG est inconnue. A noter également que PresCo© propose une adaptation du schéma posologique en fonction des concentrations plasmatiques mesurées 2 et 12 heures après la 1ère dose, contrairement à une adaptation conventionnelle sur un taux résiduel et un taux pic mesurés à la 3ème dose au plus tôt. Une telle adaptation à la 1ère dose n'est pas possible sans l'utilisation de formules ou d'un logiciel pour calculer la cinétique individuelle avec des concentrations obtenues avant l'équilibre et d'une prédiction de la concentration à l'équilibre avec la nouvelle posologie. Les HUG ne mettent pas à disposition un tel logiciel et le dosage de la concentration plasmatique à ces deux moments-là n'est guère utilisable par les médecins. La provenance de cette recommandation n'est pas claire. Aucune information n'est disponible par rapport à la répétition du dosage ou à l'adaptation du traitement.

Le graphique pour la visualisation des taux de gentamicine dans Clinisoft© n'est pas adéquat. Une adaptation du traitement ne peut pas se faire par une règle de trois en changeant la dose proportionnellement au changement souhaité du taux résiduel ; l'adaptation doit se faire par changement de l'intervalle et de la dose lors d'un schéma posologique comme proposé dans les références HUG ; même en cas d'application d'un traitement ODD, l'intervalle devrait être changé en première ligne, et non la dose. Une adaptation à l'aide d'un graphique est possible, mais il doit être semi-logarithmique, indiquer le taux pic et résiduel et l'heure exacte du prélèvement, plutôt que la date seule. Le graphique actuel pour le suivi de la gentamicine pourrait conduire à des adaptations erronées, par une diminution de la dose au lieu d'une adaptation de l'intervalle lors de taux résiduels trop élevés. Les étapes suivantes du projet permettront de répondre si c'est effectivement le cas.

Concernant la vancomycine, la référence d'Unilab© pour le taux résiduel chez l'adulte a été augmentée de 5 – 10 mg/L à 10 – 15 mg/L au début de l'année 2009. La référence chez l'enfant n'a pas été

[13] Selon le tableau de bord de consommation des médicaments en néonatologie des HUG, du 01.01. au 31.12.2008.

adaptée, mais cette information n'est pas précisée dans Unilab© ; ces nouvelles références pour l'adulte risquent donc d'être utilisées à tort chez l'enfant. Le document « Risque infectieux néonatal » propose une référence de 3 – 10 mg/L pour le taux résiduel. La valeur inférieure de 3 mg/L pour le résiduel semble basse face à la plage de concentrations à cibler (cf. chapitre 2.4.1, p. 42). La valeur maximale de la référence pour le taux pic de ce même document est 25% plus basse que celle proposée dans PresCo© ; par contre, cette variabilité de 25% n'entraînerait pas de risque pour l'enfant vu que le taux pic n'est un indicateur ni de l'effet antibactérien ni des effets indésirables, mais il pourrait encore une fois mener à des adaptations inutiles du traitement (et augmenter ainsi le risque d'erreur d'administration) et à des prélèvements supplémentaires inutiles. Unilab© ne propose pas de référence pour le taux pic. Cette variabilité illustre bien le fait que le taux pic de référence pour la vancomycine est mal défini aussi bien dans la littérature qu'au niveau institutionnel ; comme il n'est de surcroît pas corrélé à l'efficacité ou à la toxicité, il est peu intéressant en dehors d'un TDM pharmacocinétique. Le moment du dosage de la vancomycine par rapport au début du traitement n'est renseigné dans aucun logiciel et cette information n'est présente que sur le document « Méningite ». Aucune information n'est disponible par rapport à la répétition du dosage ou à l'adaptation du traitement.

Le prélèvement de sang est un facteur important pouvant favoriser une anémie chez le nouveau-né, surtout lors de la première semaine de vie pour les prématurés et les enfants de très petit poids de naissance. La quantité de sang retirée pour un échantillon devrait ainsi être restreinte au strict minimum nécessaire pour l'analyse. Malheureusement, le « surprélèvement » significatif dans des unités de soins intensifs de néonatologie est rapporté dans la littérature [159]. Sur 20 prélèvements observés dans les unités NEONAT et USI, le volume était inférieur au volume minimal de 0.5 mL dans 12 cas, et supérieur dans 2 cas. L'analyse était possible même avec des échantillons de 0.125 mL. Le volume minimal demandé par le laboratoire semble ainsi trop important[14], les soignants utilisant plutôt la graduation sur le tube (à 0.25 mL) comme indicateur pour le volume prélevé.

Un prélèvement sur la voie d'administration n'a été observé qu'une seule fois ; le résultat de cette analyse de taux résiduel a été de 1.7 mg/L. La dose administrée a été 1.5 mg/kg/24 heures, le résultat du taux résiduel préalable a été 1 mg/L (après la 1ère dose). Il est alors difficile de se prononcer sur une éventuelle interférence. De manière générale, ce sont surtout les prélèvements sur une chambre implantable et les concentrations pic qui sont à risque d'être faussées (cf. chapitre 2.3.6, p. 38). Seuls 4 prélèvements concernaient la vancomycine, lors de l'observation du processus du TDM dans les unités NEONAT et USI. Ce médicament est généralement donné après la première semaine de vie. Le cathéter ombilical artériel - souvent utilisé pour le prélèvement – peut être gardé en place 6 à 8 jours, mais les artères ombilicales ne sont plus cathétérisables au-délà du huitième ou dixième jour de vie. Il subsiste alors un doute si pour la vancomycine, l'échantillon est alors plus fréquemment récolté sur la voie d'administration.

[14] Dans la version 2003 du document concerné, le volume minimal était encore de 0.25 mL.

Il est habituellement préconisé d'attendre le résultat du taux résiduel avant d'administrer la prochaine dose, ce qui induit un retard dans la poursuite du traitement et expose le patient à un risque de moindre couverture par l'antibiotique. Pour pallier à ce problème, on pourrait recommander de planifier le prélèvement du taux résiduel une heure avant le moment programmé de la prochaine dose afin d'éviter un décalage trop important. Ce taux résiduel mesuré une heure plus tôt serait à peine plus élevé qu'un taux résiduel classique, puisque plus le taux est bas, moins la différence entre les taux mesurés à une heure d'intervalle est faible.

5.5 Conclusion

Les trois médicaments les plus fréquemment dosés chez les nouveau-nés hospitalises aux HUG sont la gentamicine, la vancomycine et le phénobarbital. Ils feront objet de l'étude rétrospective.

Concernant les aides à la décision et l'information à disposition, des divergences ont été observées. Il serait souhaitable d'utiliser les mêmes valeurs de références partout. La marge indiquée comme référence avec le résultat dans Unilab© est probablement la plus fréquemment utilisée par les médecins. Si la concentration résiduelle ciblée pour la vancomycine en pédiatrie devait rester comprise entre 5 et 10 mg/L (contrairement à l'adulte), elle devrait être renseignée dans le RPA, Unilab© et la feuille de résultat.

Les outils de soutien dans le programme de prescription informatisée sont encore assez peu développés.

Le volume prélevé dépasse rarement le volume minimal recommandé par le laboratoire d'analyse. Au contraire, il est souvent plus faible, puisque les soignants savent d'expérience que l'analyse reste tout à fait possible. Il serait utile d'établir avec les responsables du laboratoire le volume de sang véritablement nécessaire et / ou si de nouvelles méthodes analytiques ne permettraient pas de l'abaisser encore, compte tenu du risque d'anémie chez les nouveau-nés subissant des prélèvements de volumes trop importants et multiples.

6 Exploration du raisonnement et des décisions des médecins autour du TDM dans les unités néonatologie et soins intensifs de pédiatrie aux HUG

6.1 Introduction et objectif

Le suivi du traitement par monitoring thérapeutique est une activité qui est sous la responsabilité du médecin en charge du patient. La gentamicine et la vancomycine sont les deux médicaments les plus fréquemment dosés chez les nouveau-nés aux HUG. Comme relevé au cours de la description du processus, il n'y a que peu ou pas d'instructions par rapport au moment du premier dosage, à l'adaptation du traitement et à la suite du monitoring.

L'objectif de cette partie était d'explorer le raisonnement et les décisions des médecins pour un cas clinique donné et d'analyser les réponses concernant le moment choisi pour le premier dosage, l'adaptation du traitement en fonction des concentrations et la suite du monitoring en l'absence et en présence d'une péjoration de la fonction rénale.

6.2 Méthode

Un questionnaire, qui contenait deux cas cliniques et des questions générales, a été élaboré. Le questionnaire a été construit pour être rempli en 10 à 15 minutes. Les deux scénarios ont été validés par les deux médecins responsables d'unité de la NEONAT et de l'USI. Pour que l'équipe médicale qui réponde au questionnaire corresponde à celle de la période de l'étude rétrospective, le questionnaire a été distribué avant le tournus des médecins, à fin mars 2009. Il a été distribué pendant le colloque médical des unités NEONAT et USI (à deux reprises) et les médecins ont été priés de le remplir sur place. Pendant les jours qui ont suivi, les médecins qui étaient absents ont été contactés dans leurs bureaux et priés de remplir et de renvoyer le questionnaire.

Chaque cas clinique contenait deux parties. La première partie présentait une situation habituelle de début de traitement pour raison de suspicion d'infection précoce (gentamicine) ou tardive (vancomycine). La deuxième partie présentait une situation de péjoration de la fonction rénale durant la suite du traitement. Les questions ont été élaborées sur la base du processus et des outils de soutien décrits au chapitre 5. La posologie de départ correspondait au protocole standard de Clinisoft©. Les concentrations sanguines assorties à chaque situation ont été choisies hors de la marge de référence ou à la limite de cette dernière afin d'inciter les médecins évalués à devoir changer de régime thérapeutique. Le questionnaire complet se trouve dans l'annexe 5.

6.3 Résultats

Le questionnaire a été rempli par 11 médecins sur 19 au total (médecins responsables d'unité, chefs de clinique et médecins internes), soit un peu plus que la moitié (58%). Presque tous les médecins (9 sur 11) sont spécialisés en pédiatrie ou en train de se spécialiser (tableau 6.1). Presque tous (10 sur 11) ont rempli le questionnaire pendant le colloque. Sur 6 médecins qui ont été contactés après le colloque, seul l'un d'eux a renvoyé le questionnaire. Les réponses se trouvent dans l'annexe 6. Un résumé du cas clinique est présenté avant les résultats correspondants afin de faciliter la lecture (tableaux 6.2 et 6.4).

Médecins participants	
Médecin interne	6/11 (55%)
Chef de clinique / Médecin responsable d'unité	5/9 (56%)
Spécialisation en pédiatrie	9
Spécialisation en anesthésie / pas indiqué	2
Expérience :	
en néonatologie	3
en soins intensifs de pédiatrie	3
dans les deux unités	5
Expérience depuis la fin des études :	
≤ 3 années	4
4 à 6 années	3
7 à 9 années	2
≥ 10 années	2

Tableau 6.1 : Caractéristiques des répondants au questionnaire (n=11)

6.3.1 Cas gentamicine

	Résumé	Questions
Partie 1 (A-D)	Il s'agit d'une petite fille née à 31 semaines 1/7 avec un poids de 1530 g. Un traitement antibiotique par amoxicilline et gentamicine est débuté le 1er jour postnatal. Dose de la gentamicine : 2.5 mg/kg/18 heures.	Moment du premier dosage, après la 1ère dose, à la 3ème dose, autre moment ? Raison de choisir ce moment-là ? Taux mesuré(s) : pic, résiduel, les deux ? Attente du résultat du résiduel avant de donner la prochaine dose ?
	En cas de dosage après la 1ère dose, les résultats rendus sont 2.7 mg/L (pic) et 1.3 mg/L (résiduel). En cas de dosage à la 3ème dose ou un autre moment, les résultats rendus sont 1.5 mg/L (résiduel) et 4.4 mg/L (pic).	Comment le traitement est-il continué ? Quand faire le prochain dosage (la fonction rénale reste stable) ?
Partie 2 (E)	A cause d'un sepsis, le traitement est poursuivi. Le jour 6 post-natal, en raison d'une PCA, l'indométacine iv est administrée. La diurèse, encore à 2.0 mL/kg/h le jour 3 postnatal, est actuellement à 0.3 mL/kg/h.	Comment le monitoring est-il continué ?
	Les résultats des dosages sont 2.9 mg/L (résiduel), et 7 mg/L (pic).	Comment le traitement est-il continué ?

Tableau 6.2 : Résumé du cas clinique de la gentamicine

Le questionnaire complet se trouve dans l'annexe 5.

Partie 1 : Six médecins (55%) auraient demandé un taux résiduel avant la deuxième dose (tableau 6.3). Les 6 auraient continué le traitement avec le même schéma puisque – selon l'explication donnée – le taux résiduel était acceptable pour pouvoir continuer. Trois n'auraient plus fait de dosages, les 3 autres auraient contrôlé le résiduel à la 3ème dose, dont 2 auraient aussi contrôlé le pic.

Moment	Taux demandé(s)		Explications (nombre de personne)
	R (CC / MI)	P (CC / MI)	
Après la 1ère dose*	**6 (1 / 5)**		• La fonction rénale d'Anne est immature et incertaine (4) • L'intervalle d'administration est élevé, prématurité (1) • Savoir l'intervalle nécessaire resp. si la prochaine dose peut être administrée (2)
A la 3ème dose	**5 (4 / 1)**	**4 (4 / 0)**	• Pour être à l'équilibre cinétique (2) • En général au 3e jour se décide la poursuite ou non de l'antibiothérapie selon le résultat des hémocultures, la FSC et le CRP (1) • Le pic va servir pour estimer l'efficacité de la dose, le résiduel pour voir l'évolution de la clearance rénale (1) • A cause du schéma traditionnel (MDD) au lieu du schéma à dose journalière unique (1)

Tableau 6.3 : Moment du dosage choisi et raison du choix
R : taux résiduel ; P : taux pic ; CC : chef de clinique ; MI : médecin interne.
*Y compris deux réponses : taux résiduel avant la 2ème dose.

Cinq médecins sur 11 auraient demandé un taux résiduel avant la 3ème dose et 4 d'entre eux un taux pic après la 3ème dose. Les 5 auraient adapté le traitement suite aux résultats :

- Deux fois, la dose aurait été augmentée car le taux pic était trop bas, mais le résiduel dans la norme (cette explication a été donnée dans les deux cas).
- Trois fois, la dose et l'intervalle auraient été augmentés ; deux médecins ont expliqué qu'il fallait augmenter les deux car les deux taux étaient hors de la norme.

Le nouveau schéma a été déterminé empiriquement, par estimation du pourcentage de la dose et du temps nécessaires pour viser la cible (explication donnée 4 fois).
Un des médecins aurait contrôlé le résiduel et le pic à la 4ème dose[15], 3 médecins auraient mesuré le résiduel avant la 6ème dose et 1 médecin n'aurait plus fait de dosage.
Les réponses sur le TDM au début du traitement et l'adaptation du traitement sont reprises dans la figure 6.1.
Tous les médecins auraient différé la dose suivante jusqu'à la communication du résultat du résiduel, à l'exception d'une personne du groupe « résiduel et pic à la 3ème dose ».

[15] Texte original : « à la dose qui suit le changement d'intervalle et à la dose qui suit le changement de la dose pour le pic ». Cette personne attend le résultat du résiduel avant d'administrer la prochaine dose, il est supposé que la 3ème dose est déjà adaptée au nouveau schéma. Le dosage serait alors fait à la 4ème.

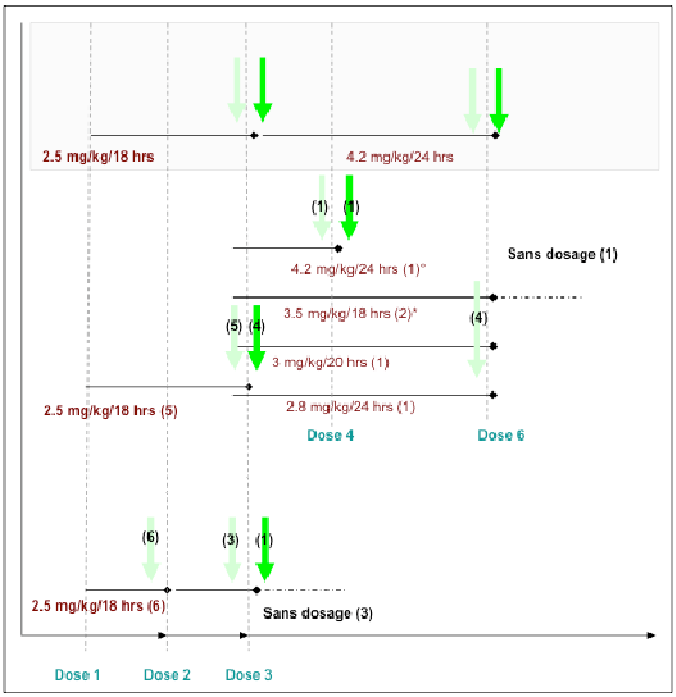


Figure 6.1 : Visualisation des questions sur le début du traitement par la gentamicine

Les flèches en vert clair montrent les dosages de la concentration résiduelle, celles en vert foncé le dosage de la concentration pic. Les chiffres entre parenthèse indiquent le nombre de médecins ayant donné cette réponse. Une réponse correspondante aux informations HUG (cf. tableau 5.2, p. 72) est montrée en haut dans le carrée gris ; afin de rester dans un contexte MDD (c.à-d. intervalle maximale 4 heures), la proposition de 4.2 mg/kg/24 heures est une bonne proposition.

*Note originale dans un cas : 3.5 mg/dose ; selon l'explication de cette personne il s'agit très probablement de 3.5 mg/kg/dose.

° Note originale : 4.2 mg/24 heures. Selon les autr es réponses de cette personne probablement 4.2 mg/kg/24heures

Partie 2 : Tous les médecins auraient demandé un taux résiduel avant la prochaine dose planifiée, dont 1 médecin a précisé qu'il aurait également demandé le bilan urée, créatinémie et gazométrie (pH, Na, K). Un médecin aurait en plus fait analyser un taux pic après la prochaine dose.

Tous auraient stoppé le traitement et effectué un dosage plus tard pour en déduire le nouvel intervalle. Le dosage aurait été fait et le traitement repris après :

- 12 heures (mentionné 2 fois)
- 24 heures (mentionné 3 fois)
- 36 heures (mentionné 2 fois)
- un taux normal respectivement < 1.5 mg/L (mentionné 4 fois)

6.3.2 Cas vancomycine

Partie 1 : Dix médecins auraient effectué un dosage dans tous les cas, 1 médecin uniquement pour des cas particuliers : nouveau-nés à petit poids, prématurés, insuffisance rénale. Le cas clinique est résumé dans le tableau 6.4.

	Résumé	Questions
Partie 1 (A-B)	Le jour 7 postnatal une infection liée au CVC est suspectée chez un garçon né à 33 semaines 2/7. Il a repris son poids de naissance de 2.1 kg. Le débit urinaire est à 3 mL/kg/h. Traitement prescrit : vancomycine 15 mg/kg/12 heures, combinée à la gentamicine.	Dans quelles situations un dosage est-il fait ? Quand le dosage est-il fait et quel taux est mesuré ?
	Les résultats des dosages sont : 15.2 mg/L (pic) et 4.1 mg/L (résiduel)	Comment le traitement est-il poursuivi?
Partie 2 (C)	L'infection est confirmée (présence d'un CoNS dans l'hémoculture). Le jour 5 du traitement (= J12 post-natal) le débit urinaire a diminué à 0.5 mL/kg/h.	Refaire un dosage de la vancomycine?
	Pic : 39.7 mg/L, résiduel : 18 mg/L	Comment le traitement est-il poursuivi?

Tableau 6.4 : Résumé du cas clinique de la vancomycine
Le questionnaire complet se trouve dans l'annexe 5.

Le tableau 6.5 montre la demande de dosages, la suite du traitement et le moment du prochain dosage. Deux médecins auraient augmenté la dose de 13 respectivement 33% et raccourci l'intervalle à 8 heures. Cinq médecins n'auraient augmenté que la dose (également de 13 ou 33%) et 2 n'auraient diminué que l'intervalle à 8 heures. Deux médecins auraient continué avec le même schéma.
Dix médecins auraient différé la prochaine dose jusqu'à la communication du résultat du résiduel. Les réponses sur le TDM au début du traitement et l'adaptation du traitement sont visualisées dans la figure 6.2.

Moment	Taux demandé(s)		Suite du traitement ; prochain dosage (nombre de personnes)
	Résiduel (CC / MI)	Pic (CC / MI)	
Après la 1ère dose	3 (0 / 3)	-	**20mg/kg**/12hrs ; R à la 3ème (1) 15 mg/kg/**8hrs** (1) *même schéma,* R à la 3ème (1)
A la 3ème dose*	8 (5 / 3)	8*(5 / 3)	**20mg/kg**/12hrs ; R/P à la 5ème (2) **17mg/kg**/12hrs ; R/P à la 6ème (2) **20mg/kg/8hrs** ; R/P à la 4ème (1) **17mg/kg/8hrs** ; R/P à la 6ème (1) *Intervalle raccourci*, R à la 6ème (1) *Même schéma,* R à la 4ème (1)

Tableau 6.5 : Taux demandées pour la vancomycine et suite du traitement
En vert gras les changements par rapport au schéma de départ.
CC : chef de clinique ; MI : médecin interne, R : taux résiduel, P : taux pic
* Y compris 1 médecin qui a coché le taux pic mais n'a pas précisé après quelle dose ; il est aussi possible qu'il s'agisse d'une erreur.

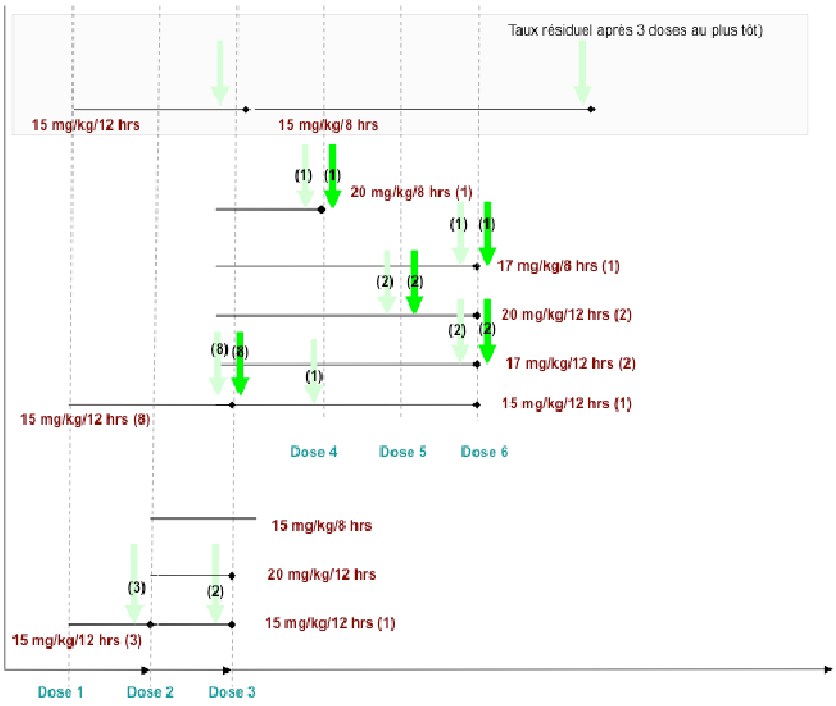


Figure 6.2 : Visualisation des questions sur le début du traitement par la vancomycine

Les flèches en vert clair montrent les dosages de la concentration résiduelle, celles en vert foncé le dosage de la concentration pic. Les chiffres entre parenthèse indiquent le nombre de médecins concernés. Une réponse correspondante aux informations HUG (cf. tableau 5.2, p. 72) est montrée en haut dans le carrée gris. Le moment de refaire le dosage après l'adaptation de la posologie n'est pas renseigné dans les informations HUG ; avec un intervalle de 8 heures il faudrait attendre au moins jusqu'avant la 4ème dose pour être à l'état d'équilibre.

Partie 2 : Dix médecins auraient demandé un dosage du taux résiduel, parmi lesquels 1 médecin aurait souhaité connaître aussi le pic ; 1 médecin aurait demandé uniquement le pic. Les explications pour ces décisions ont été la diminution de la fonction rénale et de la clairance de la vancomycine (mentionné 6 fois) et / ou la toxicité du produit (mentionnée 4 fois). Deux médecins n'ont pas donné d'explication.

Concernant la suite du traitement, 6 médecins aurait attendu jusqu'au prochain taux normal < 10 mg/L pour décider comment changer l'intervalle et / ou la dose. Ce prochain taux aurait été effectué dans 6 heures (mentionné 1 fois) ou 12 heures (1 fois). Deux médecins auraient changé la dose à 10 mg/kg, 2 autres l'intervalle et la dose à 10 mg/kg/15 heures respectivement 10 mg/kg/18 heures.

6.3.3 Utilisation des taux sanguins

Dans le cas de la gentamicine, les 11 médecins ont considéré le taux résiduel utile pour estimer la toxicité de cet antibiotique. Six médecins (54 %) ont répondu que le taux pic indiquait l'efficacité de l'antibiotique, et 3 médecins qu'il indiquait l'efficacité et la toxicité (27 %).

Dans le cas de la vancomycine, 9 médecins sur 11 (82 %) ont considéré le taux résiduel comme indicateur de la néphrotoxicité et 2 médecins comme indicateur de l'efficacité. Huit médecins (73 %) ont

répondu que le taux pic était utile pour estimer l'efficacité de la vancomycine. Les réponses sont présentées dans le tableau 6.6.

Estimation de	Taux pic (CC / MI)		Taux résiduel (CC / MI)	
	Gentamicine	Vancomycine	Gentamicine	Vancomycine
Toxicité	3 (2 / 1)	2 (2 / 0)	11 (5 / 6)	9 (3 / 6)
Efficacité	9 (5 / 4)	8 (3 / 5)	-	2 (0 / 2)
Pas de réponse	2 (0 / 2)	1 (0 / 1)	-	-

Tableau 6.6 : Utilité des taux de la gentamicine et de la vancomycine
L'option d'indiquer encore une autre utilité des taux n'a été choisie par personne.
CC : chef de clinique ; MI : médecin interne

6.3.4 Questions générales

Cette partie n'a été remplie que par 8 personnes (4 médecins internes, 4 chef de cliniques).
Le dosage sanguin du phénobarbital chez les nouveau-nés est demandé (plusieurs réponses possibles) :

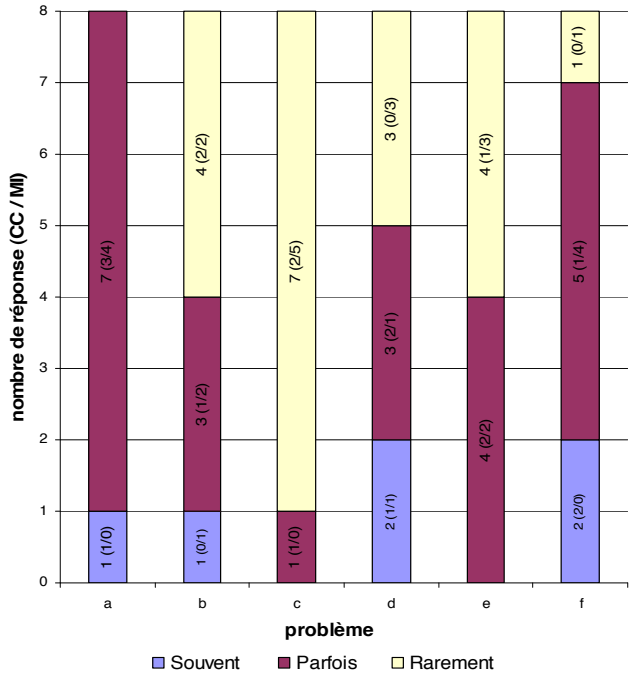
- toujours: 5 personnes ;
- en cas de suspicion d'inefficacité: 4 personnes ;
- en cas de suspicion de toxicité : 2 personnes.

Lors d'un dosage de routine, le dosage est effectué:

- après 1 jour de traitement (1 fois) ;
- après 3 jours de traitement (2 fois) ;
- après 5 jours de traitement (4 fois).

Les trois points suivants sont considérés comme rendant le TDM difficile dans la pratique quotidienne (figure 6.3) :

- le bon moment du dosage par rapport au début du traitement respectivement depuis le dernier changement de la dose (problème a),
- l'adaptation de la dose en fonction du résultat (problème d) et
- le moment où refaire un dosage (problème f).



Problème :

a Je ne sais pas exactement quand demander un dosage par rapport au début du traitement respectivement du dernier changement de la dose

b Le délai entre le prélèvement et la communication du résultat est trop long

c J'ai l'impression que le résultat du labo n'est pas cohérent avec la clinique (p.ex. résultat beaucoup plus bas qu'attendu)

d Je ne sais pas comment adapter la dose en fonction du résultat

e Je ne sais pas comment interpréter le résultat face à la situation clinique de mon patient

f Je ne sais pas quand refaire un dosage

Figure 6.3 : Points qui rendent le TDM difficile

6.4 Discussion

Le questionnaire et son évaluation avaient certaines limitations. Par exemple, la posologie ne pouvait pas être choisie librement, sinon certains médecins auraient peut-être choisi de prescrire la gentamicine selon un schéma ODD ou EID. Le questionnaire n'était pas présenté en format électronique. Le médecin répondant avait alors toujours toutes les informations à disposition, même s'il avait choisi de ne pas vouloir avoir certaines données (surtout le résultat du dosage de la concentration pic). Ces informations supplémentaires ont pu influencer les réponses données par la suite. Seuls 11 médecins sur 19 (58%) des deux unités ont rempli le questionnaire ce qui rend les réponses moins représentatives. Enfin, les questions générales n'ont été traitées que par 8 médecins et il est difficile d'en tirer des conclusions.

Les médecins qui ont rempli le questionnaire travaillaient depuis plusieurs mois déjà dans le service et avaient probablement prescrit de la gentamicine à plusieurs reprises. A cette occasion, ils avaient certainement été exposés à la fenêtre de rappel de Clinisoft© concernant le dosage à la 3ème dose au moment de la prescription de gentamicine. Cependant, 63.6% des médecins - surtout les médecins internes – auraient préféré n'effectuer qu'un taux résiduel, peut-être parce que pour la plupart des médicaments candidats à un TDM, c'est la concentration résiduelle qui est mesurée. Malgré leur connaissance du fait que le taux pic est l'indicateur de l'efficacité, les médecins ne semblent pas être conscients (ou convaincu) de la nécessité de le contrôler[16]. En effet, il n'y a que dans le schéma ODD où la mesure du taux pic est inutile, et comme le schéma ODD est répandu chez les patients adultes,

[16] Dans ce contexte, quelques médecins ont fait la remarque « on ne dose plus de taux pic » en remplissant le questionnaire.

il est alors probable que les médecins, surtout les internes, ne distinguent pas entre un schéma MDD comme proposé dans Clinisoft© – qui nécessite la mesure des deux taux (cf. chapitre 2.3) – et le schéma ODD.

L'incertitude concernant la fonction rénale du prématuré semble être à l'origine du choix de contrôler la concentration sanguine de la gentamicine après la première dose, surtout parmi les médecins internes. La gentamicine peut effectivement être utilisée comme indicateur de la fonction rénale, mais l'ensemble des réponses suggère plutôt que le souci de sécurité et d'éviter une concentration « toxique » qui est à la base de cette décision ou encore l'incertitude d'avoir bien choisi la dose de départ. La mesure de la concentration sanguine après la première dose permettrait effectivement d'individualiser la posologie afin d'obtenir des concentrations thérapeutiques dès le début du traitement. Cependant, avec un seul taux, une adaptation n'est possible que par une approche bayésienne ou l'utilisation d'un nomogramme ou d'un algorithme spécifique au nouveau-né ou au prématuré (cf. chapitre 1.3, p. 9). Sans cela, l'utilité de ce taux est restreinte à l'estimation grossière de la capacité d'élimination, devant presque toujours être complétée par un contrôle de la concentration à l'équilibre. Comme l'état d'équilibre est rapidement atteint et que la néphrotoxicité ne se manifeste qu'après plusieurs jours d'exposition et est généralement réversible, il n'est théoriquement pas nécessaire de faire subir au nouveau-né ce prélèvement précoce qui associe un prélèvement de sang inutile à des douleurs et un risque de mauvaise interprétation du résultat ; la place d'une telle mesure des concentrations ne pourrait éventuellement se justifier qu'en cas de forte suspicion d'insuffisance rénale.

Si l'on souhaite optimiser un traitement de gentamicine à la fois au niveau de la concentration résiduelle (reflet de la toxicité) et au niveau de la concentration pic (reflet de l'efficacité), une adaptation doit être effectuée à la fois sur l'intervalle et sur la dose. Une simulation des concentrations plasmatiques a été faite pour la partie 1 du cas de la gentamicine avec les posologies proposées par les médecins.

Le passage de 2.5 mg/kg/18 heures à 2.8 mg/kg/24 heures aurait abaissé le taux résiduel, comme souhaité par l'allongement de l'intervalle, mais pas changé le pic. Le changement à 3 mg/kg/20 heures aurait légèrement augmenté le pic, sans changement du taux résiduel (figure 6.4). Ces deux adaptations posologiques sont très prudentes et semblent cibler un taux pic juste au-dessus de la limite inférieure. En tenant compte des variabilités pré-analytiques et analytiques ces nouvelles posologies peuvent être considérées comme équivalentes à celle du traitement du départ.

Le changement à 3.5 mg/kg/18 heures (figure 6.5) aurait augmenté le pic à environ 6 mg/L et donc amélioré la probabilité d'un traitement efficace. Par contre, le résiduel aurait aussi augmenté. L'adaptation à 4.2 mg/kg et l'allongement de l'intervalle à 24 heures est, parmi les changements proposés, celui qui a le plus de chance de produire un traitement efficace sans accroître la concentration résiduelle par rapport au traitement du départ et ainsi ménager la sécurité.

Les deux figures montrent ainsi la difficulté d'adapter l'intervalle et la dose par estimation, sans outils de soutien (p. ex. calcul des paramètres pharmacocinétiques, nomogramme). Si l'on ne dispose que d'un seul taux, l'adaptation de la posologie d'un schéma traditionnel n'est guère possible sans appliquer une approche bayésienne ou utiliser un paramètre fixé selon des données de la littérature (cf. chapitre 1.3, p. 9).

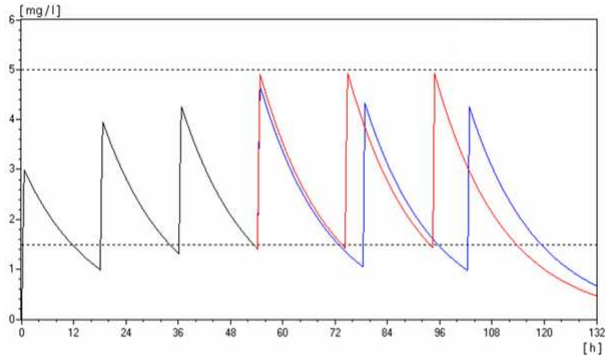


Figure 6.4 : Simulation des concentrations plasmatiques pour le traitement de gentamicine

Modèle monocompartimental, Vd = 1.25 L, t1/2 = 11 heures.

__ 2.5 mg/kg/18 heures (début du traitement)

__ 2.8 mg/kg/24 heures

__ 3 mg/kg/20 heures

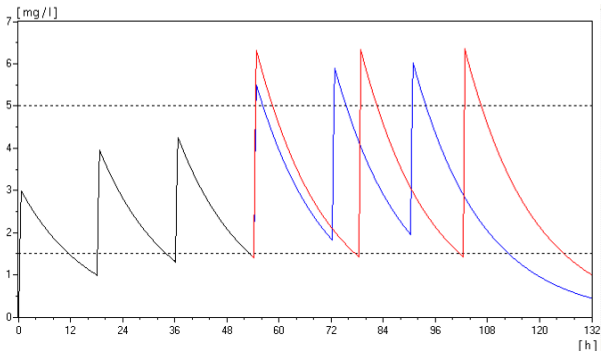


Figure 6.5 : Simulation des concentrations plasmatiques pour le traitement de gentamicine

Modèle monocompartimental, Vd = 1.25 L, t1/2 = 11 heures.

__ 2.5 mg/kg/18 heures (début du traitement)

__ 3.5 mg/kg/18 heures

__ 4.2 mg/kg/24 heures

La deuxième partie du cas avec la gentamicine présente une situation clinique qui peut évoluer rapidement et où un TDM rationnel est difficile à effectuer. Il s'agit d'une situation qui doit être évaluée surtout en clinique. Le choix des médecins de différer la dose suivante et de répéter la mesure de la concentration sanguinne est alors tout à fait adéquat. Le moment choisi pour mesurer à nouveau la concentration sanguine diffère par contre considérablement d'un médecin à l'autre : entre 12 et 36 heures (4 médecins n'ont pas indiqué de délai). Dans le cas présenté, la concentration résiduelle est de 2.9 mg/L et un contrôle après un laps de temps plus court que l'intervalle posologique actuel est probablement trop proche (p. ex 12 heures, alors que l'enfant recevait de la gentamicine toutes les 18 à 24 heures avant la péjoration de sa fonction rénale). Les délais choisis sont alors raisonnables, bien que 36 heures semble un délai relativement long. En fonction du résultat, le temps de demi-vie dans les conditions du moment pourrait être estimé (EQ 1.1, p. 3) et ainsi le délai d'attente pour reprendre le traitement pourrait être fixé. Une répétition des dosages à plusieurs reprises, comme proposée par l'un des médecins, n'est pas nécessaire. Pour la deuxième partie du cas avec la vancomycine, les mêmes réflexions peuvent être appliquées.

La confusion entre la vancomycine et les aminoglycosides est un problème rapporté dans la littérature [25] et un élément retrouvé dans les réponses des médecins : le taux pic de la vancomycine refléterait l'efficacité du produit selon 8 médecins sur 11 (73%) et le taux résiduel uniquement la toxicité pour 9 médecins sur 11 (82%), alors que c'est le cas uniquement pour les aminoglycosides. Cette confusion explique en partie le fait que 8 médecins sur 11 souhaitent effectuer un taux pic pour la vancomycine. Avec la confusion concernant les différents schémas posologiques de la gentamicine, ceci peut expliquer qu'il y ait plus de médecins qui demandent un taux pic pour la vancomycine que pour la gentamicine.

La clairance de la vancomycine est très variable parmi les nouveau-nés et la performance des schémas posologiques est limitée (cf. chapitre 2.4, p. 42). Il est possible qu'une posologie de 15 mg/kg/12 heures produise des taux infrathérapeutiques. L'augmentation de la dose seule de 13 à 33% (figure 6.6) est une adaptation prudente comme déjà constaté dans le cas de la gentamicine. Elle permet théoriquement d'atteindre des concentrations juste en dessus des limites inférieures du pic respectivement du résiduel, mais il est peu probable qu'elle représente un réel changement en termes de performance ou de sécurité dans la situation clinique.

Une adaptation de la dose seule pour augmenter les concentrations obtenues peut être adéquate pour le cas de la vancomycine, car le résiduel, considéré comme indicateur de l'efficacité et de la toxicité, sera nécessairement augmenté. Cependant, la raison évoquée de ce choix par la plupart des médecins, est la croyance inexacte que la vancomycine a une efficacité concentration-dépendante comme la gentamicine. L'augmentation de la dose augmentera également le pic, ce qui est actuellement considéré comme inutile en termes d'efficacité, même si une association avec la toxicité n'a pas non plus été montrée jusqu'à présent. L'autre option, qui est de raccourcir l'intervalle, est meilleure puisqu'elle permet d'obtenir un taux résiduel plus élevé, donc d'augmenter les chances d'efficacité, sans augmenter inutilement le pic. De plus, l'intervalle habituel est de 6 à 8 heures en pédiatrie. Ainsi, les trois propositions avec un intervalle raccourci à 8 heures (avec ou sans augmentation de la posologie) donnent le meilleur résultat en terme de concentrations (figure 6.7).

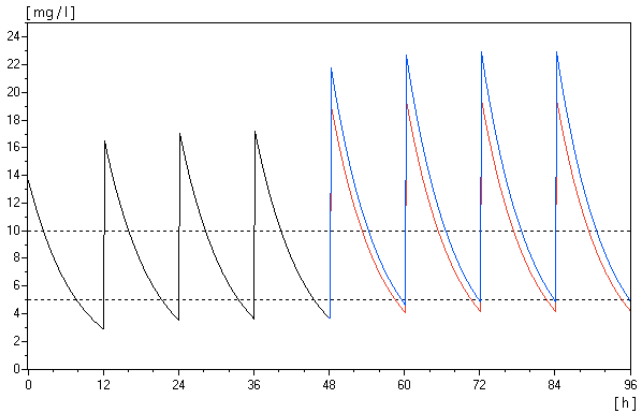


Figure 6.6 : Simulation des concentrations plasmatiques pour la vancomycine

Modèle monocompartimental, V_d = 2.2 L, $t_{1/2}$ = 5.3 heures.

__ 15 mg/kg/12 heures (posologie de départ)

__ 17 mg/kg/12 heures

__ 20 mg/kg/12 heures

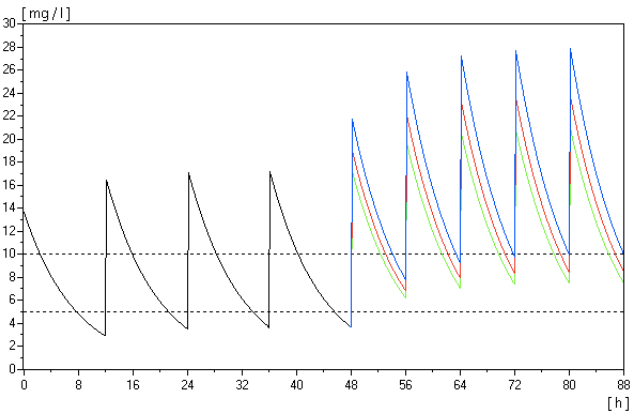


Figure 6.7 : Simulation des concentrations plasmatiques pour la vancomycine

Modèle monocompartimental, V_d = 2.2 L, $t_{1/2}$ = 5.3 heures.

__ 15 mg/kg/12 heures (posologie de départ)

__ 15 mg/kg/8 heures

__ 17 mg/kg/8 heures

__ 20 mg/kg/8 heures

6.5 Conclusion

L'évaluation de ce questionnaire a montré une grande hétérogénéité de pratiques par rapport au moment du premier dosage de la concentration sérique, à la mesure du taux pic et à la suite du TDM, ceci dans le cas de la gentamicine mais également de la vancomycine. De plus, les deux substances étaient souvent confondues au niveau de la signification des taux pic et résiduel. Pour la gentamicine, on peut aussi conclure que l'alerte Clinisoft© n'a par ailleurs pas d'influence majeure sur la prescription du TDM.

Dans le cas de la gentamicine, plus de la moitié des médecins (54.5%) auraient effectué le dosage du taux résiduel après la première dose et le taux pic de la gentamicine n'aurait été fait que par 36.4% des médecins, malgré la connaissance de sa corrélation avec l'effet antibactérien. Seul 36.4% des médecins auraient suivi la recommandation HUG de faire le taux résiduel et pic à la troisième dose. L'incertitude sur la fonction rénale des nouveau-nés et / ou le souhait d'éviter des concentrations résiduelles « toxiques » semblent avoir été la motivation principale pour faire un dosage de la gentamicine avant l'état d'équilibre. Ceux qui auraient attendu jusqu'à la 3ème dose pour faire le TDM, par contre, ont évoqué l'état d'équilibre et / ou la décision sur la poursuite du traitement comme raison guidant leur choix.

Pour les deux substances, l'adaptation du traitement en fonction du TDM a été généralement effectuée trop prudemment et par estimation approximative. Même si la prudence prévaut chez les tout petits, des taux insuffisants risquent de ne pas apporter d'amélioration sur le plan clinique. De plus, une modification inutile de la posologie risque d'ajouter un risque d'erreur (p. ex. d'administration) et d'augmenter le nombre de prises de sang.

Ces conclusions sont cependant limitées par le nombre de médecins ayant répondu et la nature du questionnaire. Les cas cliniques du questionnaire ont été construits sur base des protocoles standards de Clinisoft©. L'étude rétrospective permettra de mettre en évidence éventuellement d'autres schémas posologiques utilisées par ces médecins.

Une formation pourrait être mise en place afin d'améliorer les connaissances sur les différences entre la gentamicine et la vancomycine ainsi que les différentes stratégies posologiques pour la gentamicine (MDD, EID et ODD). Cette formation devrait également comporter des instructions par rapport à l'adaptation du traitement en fonction de concentrations mesurées. Ces informations devraient être retrouvées dans le cahier de l'interne.

Si la possibilité d'effectuer un dosage après la première dose est retenue, l'utilisation du résultat obtenu devrait être améliorée, afin d'en tirer le plus d'information possible et de diminuer le risque d'une mauvaise interprétation par non respect de l'accumulation future du médicament. Par exemple, le dosage de deux concentrations sériques et un calcul de la pharmacocinétique individuelle permettraient l'adaptation de la dose si nécessaire ; une approche bayésienne permettrait de faire cette estimation avec une seule concentration. Par la suite, le prochain dosage pourrait être effectué environ 3 jours plus tard, lorsque l'on saura si le traitement est poursuivi ou non. Une autre possibilité pourrait être l'élaboration et l'évaluation d'un schéma posologique avec recommandation d'adaptation en fonction du taux résiduel comme décrit dans le Neofax [82].

7 Etude rétrospective sur le TDM dans les unités néonatologie et soins intensifs de pédiatrie aux HUG

7.1 Introduction et objectif

Aux HUG, le TDM est peu formalisé et les outils de soutien (recommandations internes, aides à la décision) sont peu nombreux, peu exhaustifs et parfois contradictoires (cf. chapitre 5). La gentamicine, la vancomycine et le phénobarbital ont été identifiés comme les trois médicaments les plus fréquemment dosés chez les nouveau-nés hospitalisés en USI/NEONAT entre le 01.04.2008 et le 31.03.2009 (cf. chapitre 5). L'attitude des médecins par rapport au TDM de la gentamicine et de la vancomycine concernant le même cas clinique est variable, y compris la en ce qui concerne la détermination de la suite du traitement en fonction du taux mesuré (cf. chapitre 6). Sur la base de ces premiers éléments, il a été supposé que le TDM en général (c.-à-d. pour les trois substances), mais également le choix de la posologie dans le cas de la gentamicine, se faisait de manière peu standardisée, avec des prélèvements inutiles. De plus, il semble exister une confusion entre la gentamicine et la vancomycine chez les médecins des unités NEONAT et USI.

L'objectif de cette étude rétrospective était d'analyser la manière dont la gentamicine, la vancomycine et le phénobarbital étaient administrés et le TDM effectué au sein des unités NEONAT et USI : schéma de posologie choisi au départ, variabilité du moment de dosage par rapport aux recommandations des HUG et de la littérature, variabilité des taux par rapport à la marge thérapeutique, suite du traitement et TDM. Il était aussi prévu d'analyser la quantité de sang prélevé pour le TDM au cours du traitement.

7.2 Méthode

L'étude a porté sur la période du 01.04.2008 au 31.03.2009. Elle a inclut tous les enfants de moins de 31 jours d'APN, hospitalisés dans les unités de NEONAT ou d'USI et qui ont reçu de la gentamicine, de la vancomycine ou du phénobarbital. L'étude a reçu l'approbation de la commission d'éthique de la recherche des HUG.

De Clinisoft©, les données suivantes des patients ayant un ordre médical (OM) pour la gentamicine, la vancomycine ou le phénobarbital ont été extraites :

- Données du patient : date de naissance, sexe, âge gestationnel à la naissance ;
- OM : date et heure prévue pour le début du traitement, arrêt de l'OM, voie d'administration, intervalle prescrit, dose prescrite ;
- Données d'administration : date et heure, quantité administrée, voie d'administration ;
- Paramètres biologiques pendant le traitement : diurèse journalière, créatininémie, poids, taille ;
- Volume de sang prélevé le jour du dosage ;

D'Unilab ©, les données des demandes d'analyses fait par les unités NEONAT et USI (enfant < 31 jours APN) ont été extraites :

- Hémoculture : date et heure du prélèvement, résultat (absence / présence, date et heure de la validation), le germe identifié avec la date et heure de la validation (requête d'extraction dans l'annexe 7)
- Dosage sanguin de gentamicine, vancomycine ou phénobarbital : date et heure du prélèvement, date et heure de la validation, résultat du dosage, déclaration du type de prélèvement le cas échéant (requête d'extraction dans l'annexe 3).

Les données des deux applications ont été réconciliées à l'aide du numéro d'épisode de soins (EDS). Elles ont été importées dans MS Excel© et révisées manuellement afin de reconstruire la chronologie du traitement. Les données ont été validées comme étant complètes. Les données erronées ont été corrigées (p.ex. déclaration du type de prélèvement, doublon d'un enregistrement). L'analyse a également été effectuée dans MS Excel©.

Les définitions suivantes ont été utilisées pour l'analyse des données:

- **Traitement :** Chez un même patient, deux traitements sont considérés comme distincts s'il y a eu au moins 3 jours entre la fin et le début de deux OM consécutifs ainsi qu'entre la dernière et la première administration y relative. Ce délai ne doit pas être associé à une concentration sérique trop élevée.
- **Durée du traitement :** Temps entre la première et la dernière administration d'un traitement.
- **Période d'administration :** Regroupe toute la durée d'administration d'un ou plusieurs traitements, y compris le laps de temps entre ces traitements.
- **Schéma posologique (gentamicine):**
  - MDD : La dose prescrite doit être comprise entre 2 et 3 mg/kg, l'intervalle est ≤ 24 heures (24 heures si l'âge gestationnel est < 26 semaines).
  - ODD / EID: la dose prescrite est ≥ 4 mg/kg, l'intervalle est ≥ 24 heures. L'abréviation EID est utilisée pour ce type de traitement dans le reste de ce chapitre. Les schémas posologiques du Neofax [82] et du Shann [83] ont été utilisés comme référence pour l'EID.
  - Schéma alternatif : une dose comprise entre 3 et 4 mg/kg, ou une dose comprise entre 2 et 3 mg/kg avec un intervalle de ≥ 24 heures pour un enfant de > 26 semaines, ou une dose ≥ 4 mg/kg avec un intervalle de < 24 heures, ou une prescription incomplète.
- **Concentration hors de la marge thérapeutique :** Les valeurs de référence utilisées étaient celles fournies par le laboratoire, puisqu'un résultat hors de cette marge est annoncé comme toxique respectivement infrathérapeutique sur la feuille de résultat et dans DPI. Gentamicine : < 1.5 mg/L (taux résiduel), 5 – 10 mg/L (taux pic) ; vancomycine : 5 – 10 mg/L (taux résiduel) ; phénobarbital : 65 – 150 µmol/L. Pour le taux pic de la vancomycine, la marge de 20 – 30 mg/L, selon le document « Risque infectieux néonatal » [149] a été utilisée.
- **Contrôle itératif :** Répétition du contrôle de la concentration résiduelle, suite à une concentration hors de la marge thérapeutique ou non analysable. Le délai entre les deux prélèvements peut être

variable, mais aucune administration du médicament dosé n'aura été faite entre les deux prélèvements d'un contrôle itératif. Ces prélèvements ne sont pas pris en compte dans l'évaluation du moment de dosage et l'évaluation des résultats des dosages.

- **Moment de dosage par rapport au début du traitement ou au dernier changement de la posologie (atteinte de l'état d'équilibre) :**
  - Pour la gentamicine, le moment du dosage est considéré comme correct si le prélèvement est fait avant la 3ème dose (taux résiduel) respectivement après la 3ème dose (taux pic). L'état d'équilibre est considéré comme atteint si le dosage est effectué à ce moment ou plus tard.
  - Pour la vancomycine, le moment du dosage est considéré comme correct si le prélèvement est fait avant la 3ème dose (taux résiduel) respectivement après la 3ème dose (taux pic) comme ce moment est en accord avec les recommandations internes du document « Méningite » (cf. chapitre 5). Chez le nouveau-né à terme ($t_{1/2} \approx 7$ heures), avec l'intervalle proposé de 8 heures, l'état d'équilibre n'est pas encore atteint à ce moment. Le état d'équilibre est alors considéré comme atteint si le prélèvement pour le taux résduel est effectué avant la 3ème dose mais au plus tôt 24 heures après le début du traitement.
- **Moment de dosage du taux résiduel (par rapport à l'intervalle):** Le moment du dosage de la concentration résiduelle par rapport à l'intervalle a été calculé comme le délai en minutes entre l'heure du prélèvement et l'heure programmée pour la dose suivante selon l'intervalle de l'OM. Une valeur négative signifie que le prélèvement a été fait après que la prochaine dose aurait dû être donnée.
- **Attente du résultat avant la suite du traitement:** Le traitement a été considéré comme arrêté afin d'attendre le résultat d'un dosage de la concentration résiduelle s'il y a un contrôle itératif ou si l'heure d'administration de la dose suivante est ultérieure à l'heure de la validation du résultat avec ou sans une administration décalée.
- **Adaptation du traitement :** Un changement de la dose ou de l'intervalle a été considéré comme étant motivé par le résultat du TDM si une concentration sanguine hors de la marge ou aux limites de la marge a été mesurée dans les 24 heures précédant le nouvel OM.
- **Clairance de la créatinine :** Si la créatinine sanguine a été mesurée après la 1ère semaine de vie, la clairance de la créatinine a été estimée selon la formule de Schwartz [42], équation 7.1

$$Cl_{cr} = \frac{k \times T}{c_{cr}}$$

Équation 7.1 : Estimation de la Clairance rénale selon Schwartz

Cl_{cr} = clairance de la créatinine en [mL/min/1.73m^2], k = constante : pour les prématurés 0.33, pour les nouveau-nés à terme 0.45, T = taille en [cm], c_{cr} = créatinine sérique en [mg/dL]

Pour la gentamicine, les nouveau-nés avec un traitement débuté selon un schéma EID ont été comparés à ceux avec un traitement débuté selon un schéma MDD par rapport à leur caractéristiques (AG, APN, poids), la durée du traitement, le nombre de dosages, le nombre de résultats hors de la marge et les coûts du traitement. L'analyse statistique a été faite avec SPSS© Statistics 17.0 et le test U-Mann-Whitney. Les coûts ont été comparés sur la base des prix listés dans le tableau 7.1.

	Temps (min)	Prix (CHF)
Garamycine® ampoule 20 mg/2ml*		1.98
Glucose 5%, ampoule 10 mL		0.51
Matériel pour perfusion		0.70
Préparation perfusion**	5	4.95
Prélèvement sanguin	2	1.98
Dosage sanguin		33.00

Tableau 7.1 : Liste des prix du matériel et du travail pour l'administration et le dosage de la gentamicine

* Spécialité utilisée pendant la période de l'étude, prix de l'unité basé sur le prix d'acquisition des HUG.

** Calculé sur la base d'un salaire mensuel moyen d'une infirmière spécialisée en néonatologie, charges compris, et le temps moyen estimé par l'IRU de la NEONAT.

7.3 Résultats pour la gentamicine

7.3.1 Population

Cent trois nouveau-nés ont été traités par la gentamicine, 45 filles (43.7%) et 57 garçons (55.3%). Au début du traitement, l'AG moyen était de 34.0 ± 5.1 semaines. Pour 6 enfants, l'AG exact n'a pas été noté dans le dossier, mais pour 3 d'entre eux il était établi qu'ils étaient nés à terme. L'APN moyen au début du traitement était de 4.2 ± 5.9 jours. Cependant, chez la moitié des enfants, le traitement a commencé pendant les deux premiers jours de vie (figure 7.1)

Onze nouveau-nés (10.7%) ont eu 2 traitements et 3 nouveau-nés (2.9%) ont eu 3 traitements. Au total, 120 traitements ont été prescrits.

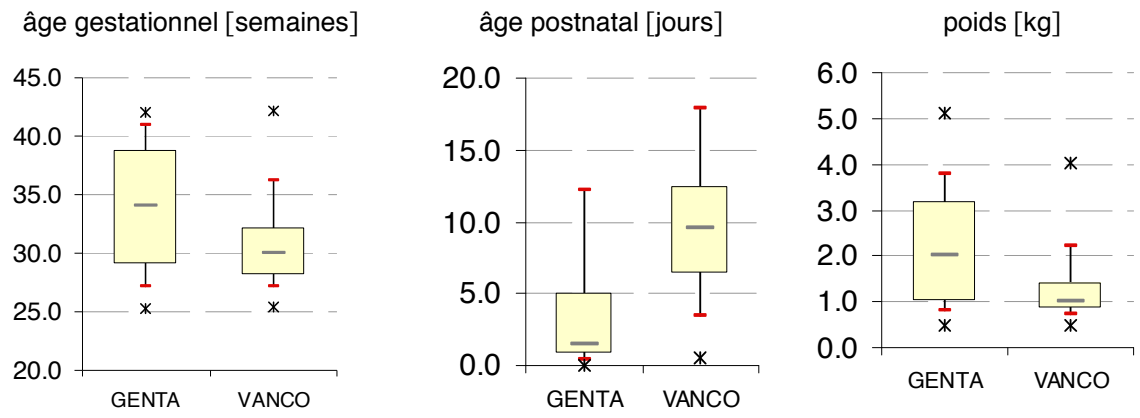


Figure 7.1 : Caractéristiques des nouveau-nés traités par la gentamicine (n=103) et la vancomycine (n=37), au début du traitement

La créatinine a été mesurée chez 24 patients ; chez 16 d'entre eux, elle a été mesurée durant la première semaine de vie. Chez un patient de 32 semaines AG, 16 jours APN et 2 kg au début de son troisième traitement, la Cl_{cr} estimée a diminué de 55.5% en 3 jours (de 81 à 36 mL/min/1.73m^2, période d'administration 19 jours). Chez un second patient de 30 semaines d'AG, 9 jours d'APN et 1 kg au début du traitement, la Cl_{cr} estimée a diminué de 52.9% en 2 jours (de 8.5 à 4.5 mL/min/1.73m^2; pas de traitement par la gentamicine préalable, co-traitement par la vancomycine).

Quatre-vingt-quinze hémocultures ont été faites chez 77 nouveau-nés (75%) au cours de 89 traitements (74%). Dix-neuf fois elles étaient positives :

- 14 fois des coques Gram positif en amas ont été trouvés (*S. epidermidis, S. capitis, S. warneri* et *S. hominis*)
- 2 fois des coques Gram positif en chaînettes (*S. pneumoniae* et *S. mitis*)
- 2 fois un CoNS
- 1 fois un bâtonnet Gram négatif (*Enterobacter cloacae*).

Pour toutes les hémocultures positives, la durée jusqu'à la détection de croissance de bactéries était < 24 heures. Néanmoins, il a duré plusieurs jours jusu'à l'identification définitive de la souche (97.4 ± 47.9 heures) . L'hémoculture positive au *S. pneumoniae* a été faite le deuxième jour de vie du patient concerné. Tous les autres germes identifiés ont été trouvés dans des hémocultures faites après le septième jour de vie (= infection tardive, nosocomiale). Tous les nouveau-nés avec une infection tardive confirmée par une hémoculture positive ont également été traités par la vancomycine.
Dans le cas de l'infection à *Enterobacter cloacae*, le traitement par la gentamicine a été poursuivi et le traitement par la vancomycine arrêté après l'identification de ce germe.
Le traitement par la gentamicine a été arrêté après l'identification d'une bactérie Gram positif dans 15 sur 16 cas. Chez un patient avec des hémocultures positives à *S. epidermidis*, le traitement combiné gentamicine-vancomycine a été continué sur 14 jours; une deuxième paire d'hémocultures a été effectuée 12 jours après la première. Elles étaient négatives et le traitement par les deux antibiotiques a été arrêté.
Au cours de 72 traitements, les hémocultures étaient négatives. Dans huit cas, le traitement a été poursuivi pendant plus de cinq jours après le prélèvement pour les hémocultures. Les 64 autres traitements ont été arrêtés au plus tard cinq jours après le prélèvement pour l'hémoculture (= durée habituelle d'incubation).
Durant 30 traitements, aucune hémoculture n'a été effectuée. Neuf traitements sur ces 30 ont duré plus de 3 jours, dont 3 traitements ont duré respectivement 8, 10 et 21 jours.

7.3.2 Traitement

7.3.2.1 Données d'administration et ordres médicaux

Pour deux patients, les données d'administration de la gentamicine étaient incomplètes. Le premier de ces patients a été transféré d'un autre hôpital où le traitement par la gentamicine avait probablement été débuté. Il n'a reçu qu'une seule dose aux HUG et a été exclu à cause des données lacunaires.

Chez le second patient, un dosage du taux résiduel a donné un résultat de 1.3 mg/L, sans qu'il y ait la notion d'administration préalable. Cet enfant a été inclus.

On a enregistré 486 administrations de gentamicine, dont 8 n'ont pas été réalisées (quantité mise à 0.0 par les soignants). Trois administrations ont été supprimées de l'analyse (c.-à-d. la quantité donnée a été mise à 0.0 par l'investigateur) car dans le contexte de toutes les données disponibles pour ce patient, il s'agissait visiblement d'administrations non réalisées.

L'analyse a finalement porté sur 475 doses de gentamicine administrées à 102 enfants.

On a retrouvé 240 OM écrits dans Clinisoft, dont 54 (21.3%) n'ont jamais été réalisés et 23 (9.6%) représentaient des répétitions (c.-à-d. quantité et intervalle identique) de l'OM précédent. Au total, il y avait 163 OM différents pour 102 enfants et 119 traitements.

7.3.2.2 Schéma posologique choisi

Le figure 7.2 illustre la dose et l'intervalle de l'OM initial de tous les traitements, en fonction l'AG, du poids et de l'APN.

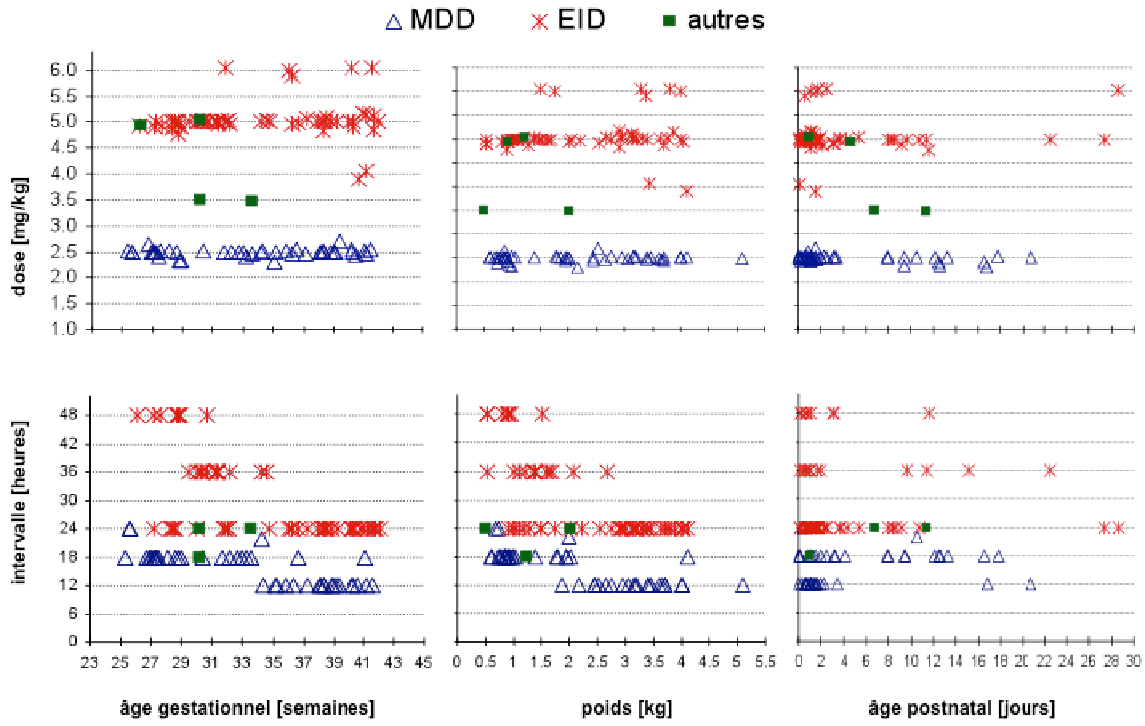


Figure 7.2 : Choix de l'intervalle et de la dose en fonction de l'AG, le poids ou l'APN au début du traitement (n=119)

Chaque OM initial est illustré.

Six OM initiaux sur 119 ne contenaient pas d'intervalle et 6 autres OM indiquaient un intervalle d'une heure. En analysant les données d'administration de ces 12 prescriptions, il y en avait 9 qui correspondaient à un schéma EID avec un intervalle de 24 heures. L'un des autres OM a été modifié et cor-

respondait ainsi à un schéma EID dès la deuxième dose et un autre OM correspondait à un schéma MDD selon les données d'administration. Ces 11 traitements, initialement non identifiés, ont été finalement comptabilisés comme traitements EID ou MDD. Le tableau 7.2 montre la répartition des schémas posologiques initiaux choisis.

Schéma posologique	Nombre de traitements (%)
MDD	48 (40.3%)
EID	67 (56.3%)
Schéma alternatif	4 (3.4%)
Total	**119**

Tableau 7.2 : Schéma de posologie choisi au début du traitement

Dans les cas de schémas MDD, la dose initiale prescrite était de 2.49 ± 0.06 mg/kg/dose (intervalle : 2.3 – 2.7 mg/kg/dose). Dans l'un des traitements de type MDD, les deux premières doses prescrites et administrées étaient de 25 mg/kg, ce qui représente un surdosage. Ce cas n'a pas été inclus dans le calcul de la dose moyenne pour le type MDD. L'intervalle initial choisi correspondait à la recommandation HUG dans 40 OM initiaux type MDD sur les 48 (83.3%). Quatre traitements ont été débutés avec un intervalle plus court, dont l'un d'eux a du être adapté suite à un taux résiduel à 2.2 mg/L, et 3 ont été débutés avec un intervalle plus long.

Dans les cas de schémas EID, la dose initiale prescrite était de 5.08 ± 0.46 mg/kg/dose (intervalle : 3.9 - 6.7 mg/kg/dose).

Dix traitements EID (14.9%) sur les 67 ont été débutés avec un intervalle plus court que celui recommandé par les références, soit en fonction de l'AG et l'APN (selon [82]) soit en fonction du poids et de l'APN (selon [83]) : 9 fois, l'intervalle choisi était de 24 heures au lieu de 36 ou 48 heures, et 1 fois de 36 heures au lieu de 48 heures. Sur ces 10 traitements, le premier taux résiduel a été > 2 mg/L dans deux cas et > 1.5 mg/L dans 4 cas. En fonction de la référence (1 ou 2), ces 10 nouveau-nés comptent pour 50% [83] respectivement 55% [82] des nouveau-nés pour lesquels un intervalle > 24 heures est prévu.

Quatre traitements EID (selon [82]) respectivement 2 traitements (selon [83]) ont été débutés avec un intervalle plus long que recommandé par les références.

Il n'existait pas de différence significative entre les nouveau-nés traités selon un schéma EID et ceux traités selon un schéma MDD par rapport au poids (p=0.23), l'AG (p=0.16) et l'APN (p=0.78) au début du traitement.

7.3.2.3 Durée du traitement et nombre de doses

La période d'administration moyenne a été de 4.9 ± 6.1 jours, un traitement a duré en moyenne 3.1 ± 3.1 jours (intervalle : 0 – 20.5 jours, médiane 2 jours, figure 7.3). Seuls 13.5% des traitements ont duré plus de 5 jours.

Le nombre moyen de doses était de 4.6 ± 3.7 par enfant et de 4.0 ± 3.0 par traitement. La durée n'était pas différente entre les deux types de traitement (MDD vs EID, p=0.58).

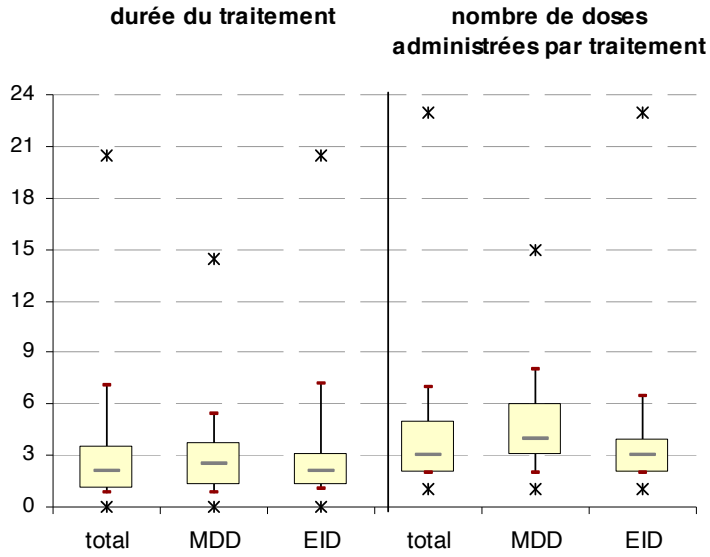


Figure 7.3 : Durée des traitements en jours et nombre de doses administrées par traitement
Nombre total de traitements : 119, nombre de traitements MDD : 48, nombre de traitements EID : 67)

7.3.3 TDM de la gentamicine

La concentration sérique de la gentamicine a été mesurée chez 90 (88.2%) patients. La figure 7.4 montre le nombre de dosages par patient.

Un TDM a été effectué au cours de 104 (86.5%) traitements sur 119. Quinze traitements se sont déroulés sans TDM, dont le plus long a duré 50 heures. Les traitements sans TDM comptent pour 23.4% des traitements d'une durée ≤ 50 heures (15/64).

Au total, 215 dosages ont été effectués. Six échantillons (2.8%) n'étaient pas analysables à cause d'une quantité de sang insuffisante. Le type de taux renseigné dans Unilab© (pic ou résiduel) était faux dans 6 cas (2.8%) selon le laps de temps entre le moment du prélèvement et la dernière ou la prochaine administration, et a dû être corrigé pour l'analyse. Au total, 178 (82.8%) prélèvements ont été effectués pour mesurer la concentration résiduelle et 37 (17.2%) prélèvements pour mesurer la concentration pic.
Quarante-six prélèvements sur 215 (20.5%) représentent des contrôles itératifs.

Suite à 23 dosages (10.7%, 7 taux pic et 16 taux résiduels), le traitement a été arrêté. Sur ces 16 taux résiduels, 10 étaient > 2mg/L mais le traitement a probablement été arrêté à cause de l'hémoculture négative (4 cas), l'identification d'un germe permettant de changer d'antibiotique (2 cas), ou une durée de traitement permettant l'arrêt (1 cas, 9 jours de traitement après identification de l'*Enterobacter*).

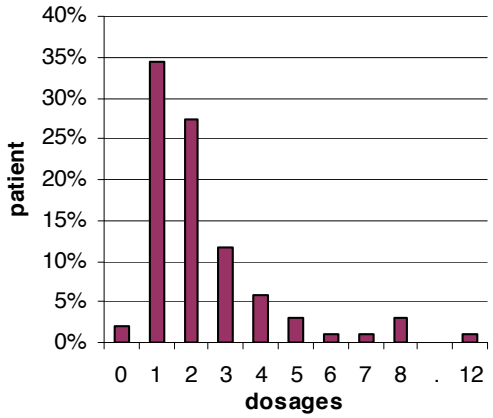


Figure 7.4 : Nombre de dosages par patients (n=102) pendant la période d'administration

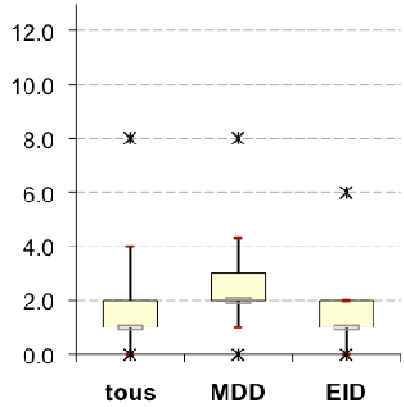


Figure 7.5 : Nombre de dosages par traitement (n=119)

7.3.3.1 TDM en fonction du schéma posologique choisi

Pendant les traitements MDD, 99 taux résiduels et 28 taux pic ont été mesurés ; soit une moyenne de 2.7 ± 1.6 dosages par traitement (intervalle : 0 – 8, médiane 2.0, figure 7.5) et 59% de tous les prélèvements effectués.

Pendant les traitements EID, 77 taux résiduels et 9 taux pic ont été mesurés, soit une moyenne de 1.3 ± 1.1 dosages par traitement (intervalle : 0 – 6, médiane 1.0, figure 7.5) et 40% de tous les prélèvements effectués. Le nombre de dosages réalisés au cours d'un traitement EID était significativement plus petit ($p<0.01$). Cette différence reste significative si l'on ne compte que les dosages résiduels (MDD : 2.0 ± 1.4 vs EID : 1.1 ± 1.0, $p<0.01$).

Un TDM a été effectué au cours de 47 traitements sur 48 débutés par un schéma MDD. La concentration pic a été mesurée au cours de 24 traitements (50%, figure 7.6). Dix-sept traitements (35.4%) ont duré > 3 jours ; la concentration pic a été mesurée au cours de 8 traitements sur ces 17 (47.1%).

Un TDM a été effectué au cours de 54 traitements sur 67 (80.6%) débutés selon le schéma EID (figure 7.7). Le taux pic a été contrôlé dans 8 traitements sur 67 (11.9%).

Trente et un traitements (46.3%) ont duré ≤ 48 heures, dont 13 (41.9%) se sont déroulés sans TDM. Dans 2 cas sur 18 traitements ≤ 48 heures avec TDM, une raison potentielle pour effectuer un TDM a été identifiée :

- Dans le cas du traitement n° 5 il s'agissait d'un nouveau-né de 9 jours APN avec une Cl_{cr} estimée à 8.5 mL/min/1.73 m^2 au début du traitement (cf. 7.3.1 ci-dessus).
- Lors du traitement n° 12, un taux résiduel > 2 mg/ L avait été mesuré au cours d'un traitement préalable.

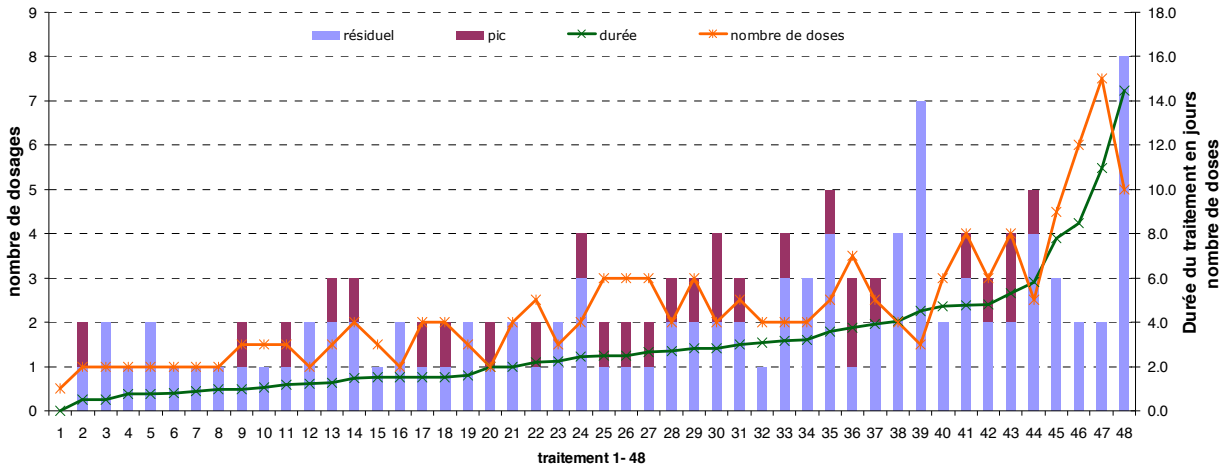


Figure 7.6 : TDM des traitements MDD (n=48)

Chaque traitement individuel est représenté. Les barres indiquent le nombre de taux résiduels (violet) et pic (rouge), les courbes indiquent le nombre de doses (orange) et la durée du traitement en jours (vert).

Précisions sur deux cas extrêmes :

- Traitement n°39 : un taux résiduel à 2.3 mg/L a été mesuré 18 heures après la 1ère dose ; 3 contrôles itératifs ont été faits, sans changement de la posologie. L'intervalle n'a pas été modifié, mais la concentration a été contrôlée avant chaque dose.
- Traitement n°48 : il s'agit du cas de surdosage déjà mentionné (cf. aussi figure 7.12, p. 105).

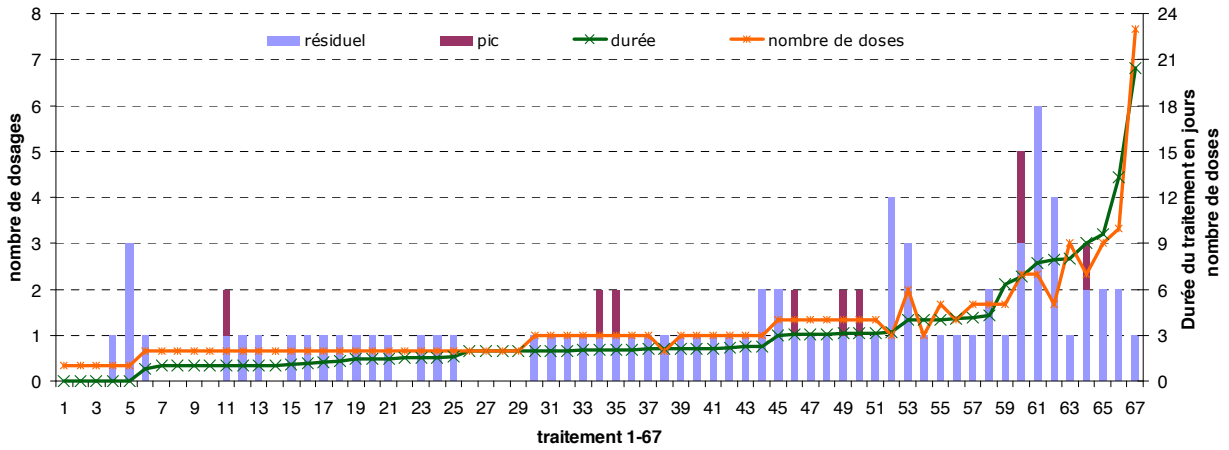


Figure 7.7 : TDM des traitements EID (n=67)

Chaque traitement individuel est représenté. Les colonnes indiquent le nombre de taux résiduels (violet) et pic (rouge), les courbes indiquent le nombre de doses (orange) et la durée du traitement en jours (vert).

Précisions sur des cas extrêmes :

- Traitement n° 52 : la concentration résiduelle mesurée 24 heures après la 1ère dose était de 2.5 mg/L. Deux contrôles itératifs ont été fait en 40 heures et l'intervalle a été prolongé de 24 à 36 heures. La concentration résiduelle a été contrôlée à nouveau après la dose suivante.
- Traitement n°61 : une concentration résiduelle à 3.6 mg/L avait été mesurée au cours du traitement précédant. La concentration résiduelle mesurée 24 heures après la première dose était à 2.4 mg/L. Un contrôle itératif a été fait et le traitement a été repris après 40 heures avec la même posologie. La concentration a été contrôlée encore une fois après la 5ème dose (résultat 1.6 mg/L, suivi de deux contrôles itératifs en 9 heures, changement de l'intervalle à 36 heures) et après la 7ème dose (arrêt du traitement).
- Traitement n°67 : la concentration résiduelle a été contrôlée seulement une fois en 20.5 jours, intervalle 24 heures, dosage avant la 3ème dose. Au cours de ce traitement, probablement 3 erreurs d'administration ont été commises : l'intervalle de 24 heures selon OM a été raccourci une fois à 12 heures, une fois à 8 heures et une fois à 15 heures sans raison identifiable.

Enfin, un TDM a été effectué au cours de 3 traitements sur les 4 qui avaient un schéma de posologie alternatif (cf. figure7.8).

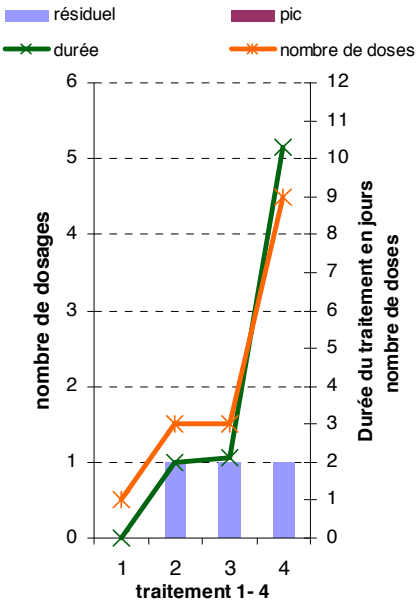


Figure 7.8 : TDM des traitements avec un schéma alternatif (n=4)

Chaque traitement individuel est représenté. Les colonnes indiquent le nombre de taux résiduels (violet) et pic (rouge), les courbes indiquent le nombre de doses (orange) et la durée du traitement en jours (vert).

7.3.3.2 Moment du dosage

Dans 38.2% des traitements avec TDM (soit 39 sur 104), le premier contrôle de la concentration résiduelle a été fait après la 1ère dose. Cette fréquence était identique dans les deux unités (37.5% en NEONAT vs 39.5% à l'USI), mais très différente en fonction du schéma: 46.3% sous schéma EID versus 29% sous schéma MDD (cf. figure 7.9).

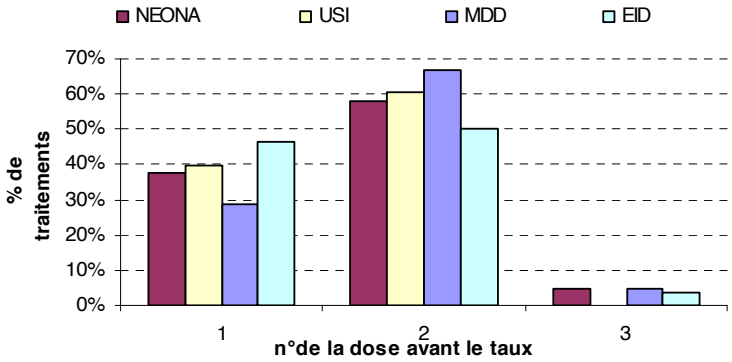


Figure 7.9 : Moment du premier prélèvement pendant le traitement (n=104)

Celui-ci a toujours été fait pour mesurer la concentration résiduelle. Pour les patients ayant changé d'unité d'hospitalisation, c'est la première unité qui a été comptée.

A part les 104 taux résiduels initiaux et 46 contrôles itératifs, il y avait encore 11 taux résiduels effectués après une adaptation de la posologie et 17 autres dosages supplémentaires du taux résiduel. De manière globale, 34.9% des concentrations résiduelles (soit 46 sur 132) ont été mesurées après une dose (c'est-à-dire avant l'état d'équilibre), 51.5% après deux doses, 13.6% après 3 doses ou plus tard (figure 7.10).

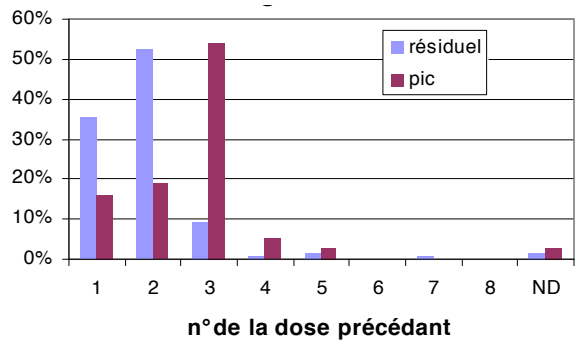


Figure 7.10 : Moment du dosage par rapport au début du traitement ou au dernier changement de la posologie (n=169)
ND=non déterminable

Parmi les concentrations pic, 35.1% ont été mesurées après la première ou deuxième dose (soit 13 sur 37).
Au total, 34.5% des prélèvements (59/169) ont alors été effectués avant l'état d'équilibre.

Par rapport à l'intervalle, le moment du prélèvement était évaluable pour 126 concentrations résiduelles sur 132 (95.5%) et pour 30 concentrations pic sur 37 (81.1%). Le délai médian entre le prélèvement pour la concentration résiduelle et l'heure programmée pour la dose suivante a été de 13.5 min (intervalle : -1080.0 à 225.0 min) ; 50% des prélèvements ont été fait dans les 50 minutes avant le moment planifié pour la dose suivante (figure 7.11).
Quatre fois le prélèvement a été réalisé plus d'une heure après l'heure programmée (délai < -60 min), dont 3 fois où il y avait un nouvel OM avec un intervalle plus long pour la dose suivante.

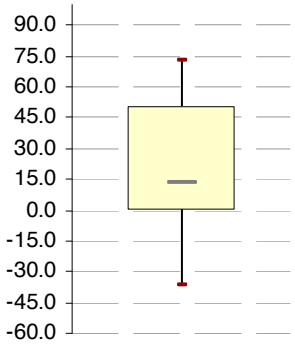


Figure 7.11 : Taux résiduels : délai entre l'heure du prélèvement et l'heure planifiée pour la prochaine dose, en minutes

Dans 85 cas (64.9%) l'administration suivante a été suspendue jusqu'à l'obtention du résultat du taux résiduel. Le résultat n'a pas été attendu dans 11 cas (8.4%). Cette évaluation n'était pas possible pour 26 dosages (19.6%). Dans 10 cas (7.5%), le traitement n'a pas été poursuivi.
La réalisation d'un dosage a causé un décalage moyen de la dose suivante de 72 ± 96 minutes (intervalle 0 à 6.7 heures, médiane : 42 minutes), sans compter l'allongement de l'intervalle suite à un taux résiduel trop élevé. En effet, quand il y avait un décalage de plus de 60 minutes, ce dernier était lié dans 38.2% cas au fait d'attendre le résultat d'un prélèvement et dans 39.3% à un taux > 1.5 mg/L. Un

décalage négatif de plus de 60 minutes a été constaté 11 fois, dont 4 fois à cause d'une administration erronée avec un intervalle raccourci (p.ex. de 12 à 8 heures).

Le prélèvement pour la concentration pic a été effectué dans 50% des cas entre 60 et 96 minutes après le début de la perfusion, avec un délai maximal de 3 heures. Dans 2 cas sur 9 (22.2 %) lors d'un taux pic < 5 mg/L, le délai était effectivement de 2 à 3 heures.

7.3.3.3 Résultats des dosages et adaptation du traitement

La figure 7.12 montre les résultats des 215 dosages effectués.

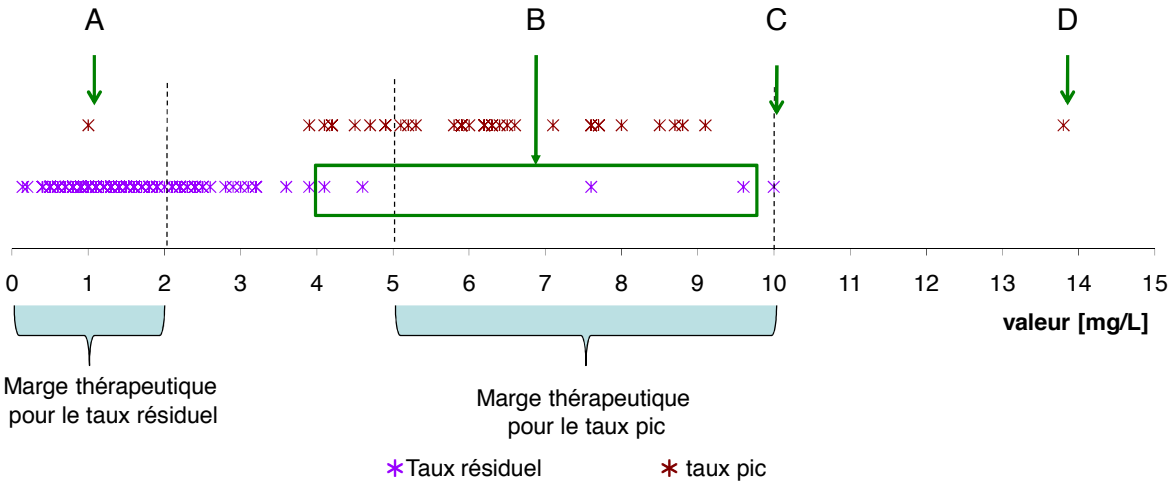


Figure 7.12 : Résultats de tous les dosages de la concentration pic et résiduelle

Remarque :

A : Moment de prélèvement erroné ? Détails : 2.5 mg/kg/12 heures, AG 34.3 semaines, poids 1.87 kg, concentration pic à 1 mg/L après la 3ème dose. Le délai entre ce taux et la dose précédente était de 20 minutes, le résiduel effectué préalablement était à 0.9 mg/L.

B : Surdosage par prescription erronée. Détails: 25.1 mg/kg/18h, AG 27.3 semaines, poids 0.85 kg, APN 4.2 jours. Le 1er taux (9.6 mg/L) a été fait 18.5 heures après la 1ère dose. Concentrations suivantes : 7.6 mg/L à 24.7 heures, 4.6 mg/L à 36.0 heures, 0.2 mg/L à 48 heures. Il n'y avait pas de changement de l'OM pour la 2ème dose qui était enregistrée avec 25 mg/kg. Pour la 3ème dose, l'OM a été modifié à 2.42 mg/kg et la dose a été donnée 23.5 heures après la 2ème dose. 21.9 heures après la 3ème dose, un taux de 4.1 mg/L a été mesuré.

C : Résultat faussé (par prélèvement sur voie d'administration?). Détails: 6.67 mg/kg/24 h, AG inconnu, poids 3 kg, APN 2.5 jours, 1er taux à 10 mg/L mesuré 23.2 heures après la 1ère dose, 2ème taux à 1 mg/L mesuré 27.2 heures après la 1ère dose.

Quarante-cinq taux résiduels sur 132 (34.1%) ont dépassé la limite de 1.5 mg/L (tableau 7.3). Dans 8.9% des cas (exclusivement des taux > 2mg/L), le traitement a été arrêté de suite (4/45). Dans 75.6% des cas (34/45), la prochaine dose n'a pas été donnée et un ou plusieurs contrôles itératifs ont été faits avant d'administrer la prochaine dose ou d'arrêter le traitement (6 cas). En effet, dans 20% de

cas (9/45), jusqu'à 4 dosages ont été faits à la suite. Le délai moyen entre le premier prélèvement et le contrôle itératif suivant était de 8.1 ± 5.9 heures (intervalle 1.5 – 30.1 heures, médiane 6.5 heures). Neuf concentrations pic (24.3%) étaient < 5mg/L, dont toutes ont été observées au cours d'un traitement MDD, soit 32.1% de tous les taux pic effectués au cours d'un traitement MDD.

Taux résiduel (n=132)			contrôles itératifs (n=46)
	nombre	%	
< 1 mg/L	46	34.9%	
1.1- 1.5 mg/L	36	27.3%	1
1.6 – 1.9 mg/L	22	16.7%	17
2 – 3 mg/L	16	12.1%	18
> 3 mg/L	7	5.3%	8
NA	5	3.8%	2
Taux pic (n=37)			
< 5 mg/L	9	24.3%	
5 – 12 mg/L	26	70.3%	
> 12 mg/L	1	2.7%	
NA	1	2.7%	

Tableau 7.3 : Répartition des taux résiduels et pic

NA = non analysable. Au total, il y avait 178 taux résiduels, dont 46 contrôles itératifs (cf. colonne à droite, répartition par la valeur du premier prélèvement dans l'intervalle ; p.ex. 17 contrôles itératifs ont été faits suite à une concentration résiduelle initiale entre 1.6 et 1.9 mg/L).

La figure 7.13 montre la distribution des valeurs du premier taux résiduel en fonction du schéma posologique appliqué. La valeur moyenne était de 1.1 ± 0.7 mg/L pour le schéma EID (intervalle 0.14 – 3.9 mg/L, médiane 1.0 mg/L) et de 1.6 ± 0.7 mg/L pour le schéma MDD (intervalle 0.4 – 3.6 mg/L, médiane 1.6 mg/L). La valeur du 1er résiduel était significativement plus basse pour le schéma EID ($p<0.01$).

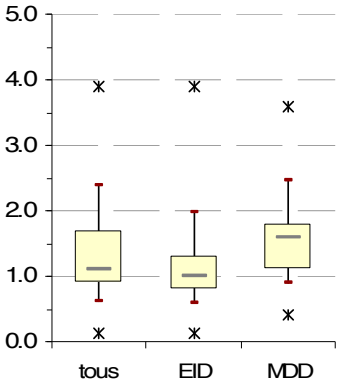


Figure 7.13 : Distribution de la valeur du 1er taux résiduel en fonction du schéma appliqué

Les cas de surdosage et de résultats faussés sont exclus.

Au cours des 46 traitements MDD avec TDM, 10 taux initiaux (21.3%) étaient > 2 mg/L, dont 1 avec une posologie à intervalle trop court. Au cours des 53 traitements EID avec TDM, 6 taux initiaux (11.3%) étaient > 2 mg/L, dont 2 avec une posologie à intervalle trop court (figure 7.14).

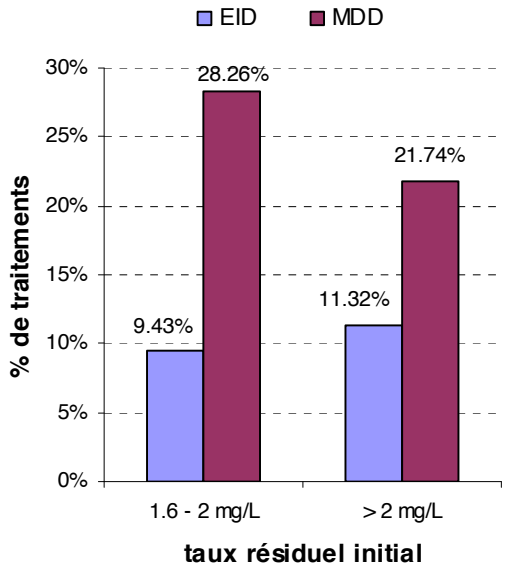


Figure 7.14 : Pourcentage des traitements avec TDM avec un taux résiduel initial > 1.5 mg/L

Les cas de surdosage et de résultat faussé sont exclus. En excluant les traitements à intervalle trop court, 19.1% des traitements MDD ont produit un taux résiduel initial > 2 mg/L comparé à 7.4% des traitements EID.

La figure 7.15 montre l'action entreprise en cas de concentration résiduelle trop élevée ou de concentration pic trop basse.

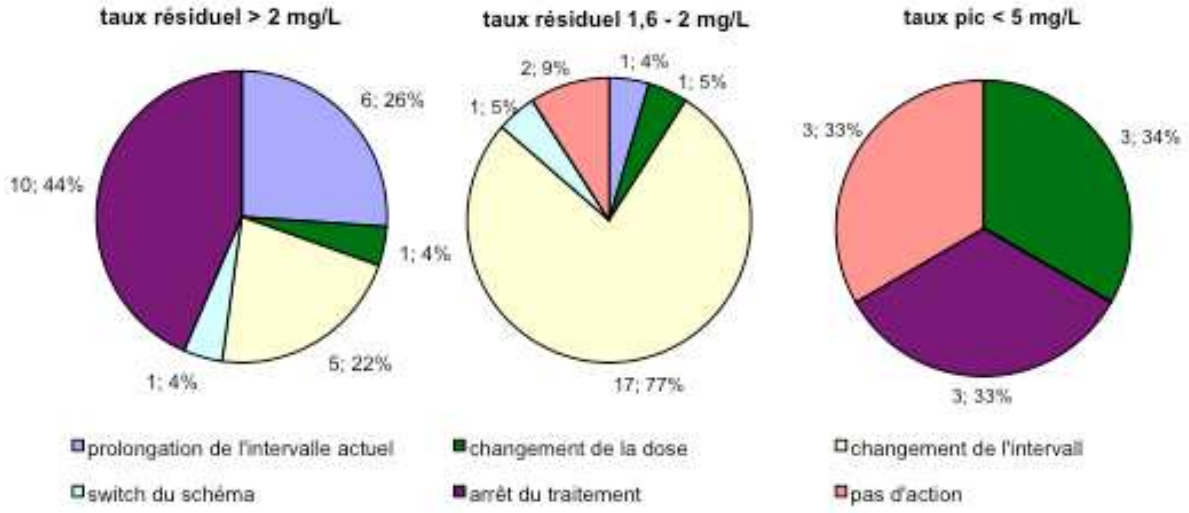


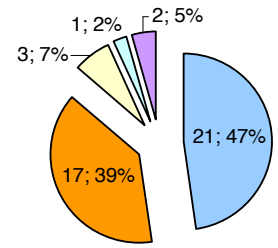
Figure 7.15 : Action en cas de taux hors de la marge

Arrêt de traitement : Cette catégorie ne se comprend pas comme obligatoirement motivée par une concentration hors de la marge thérapeutique. Effectivement, dans 6 cas avec un taux résiduel > 2 mg/L, il y avait soit un germe identifié permettant le changement de l'antibiotique, soit des hémocultures négatives. Dans un 7ème cas, le traitement durait déjà depuis 9 jours au moment du dosage (NN avec infection à *Enterobacter cloacae*).

Vingt-neuf adaptations (66%) ont été faites suite à une concentration résiduelle trop élevée ou une concentration pic trop basse (figure 7.16).

Une concentration pic trop basse a motivé une augmentation de la dose dans 3 cas sur 9; l'augmentation était entre 0.16 et 0.34 mg/kg. Par rapport à la dose initiale, l'augmentation était de 8 à 13%. Un dosage de la concentration pic a été refait dans 2 cas, mais l'atteinte du nouvel équilibre n'a été attendu qu'une fois ; c'était également le seul cas où la concentration résiduelle a été recontrôlée simultanément.

Une concentration résiduelle à 4.1 mg/L après 3 doses a été suivie d'un switch d'un schéma MDD vers un schéma EID ; ce taux a été mesuré dans le contexte du surdosage sur les deux premières doses (cf.figure 7.16)



Adaptation	Raison		
	Résiduel > 1.5 mg/L	Pic < 5 mg/L	Autre*
changement d'un MDD	16 (76.2%)	3 (14.3%)	1 (4.8%)
changement d'un EID	8 (47.1%)		10 (58.9%)
switch MDD à EID	1 (33.3%)		2 (66.6%)
switch EID à MDD	1 (100%)		
switch d'un schéma alternatif à EID			2 (100%)

Figure 7.16 : Type d'adaptation posologique et raison probable

* La raison du changement de la posologie ne semble pas liée à la concentration sérique du médicament selon définition. Exemples : OM changé peu après la 1ère administration, augmentation de la dose de 13.9 à 14 mg, adaptation de la posologie à cause de la prise de poids au cours du traitement.

Deux fois, la mesure d'un taux résiduel trop élevé a motivé une diminution de la dose ; dans un cas il s'agit à nouveau du surdosage déjà mentionné (correction de la dose de 25 mg/kg à 2.4 mg/kg après deux doses). Dans l'autre cas, un schéma EID a été modifié de 5 mg/kg/24 heures à 4 mg/kg/24 heures suite à un résiduel à 1.8 mg/L après la 1ère dose.

Vingt-deux adaptations suite à un résiduel trop élevé ont été effectuées par une augmentation de l'intervalle d'au moins 4 heures, au maximum de 18 heures. Le résiduel a été contrôlé à nouveau dans 11 cas (50%) ; le nouvel équilibre n'a pas été attendu dans 4 cas.

Au total, 44 adaptations de la posologie ont été effectuées au cours de 39 (32.8%) traitements ; la concentration (résiduelle et / ou pic) après le changement a été contrôlée dans 19 cas (43.2%). L'état d'équilibre a été attendu 8 fois (42.1%).

7.3.4 Coûts des traitements selon le schéma de posologie

Le coût moyen des traitements EID était de 75.88 ± 53.31 CHF (intervalle : 7.63 – 269.23 CHF) versus un coût moyen de 130.66 ± 64.95 CHF (intervalle : 7.63 – 364.06 CHF) pour les traitements MDD ($p<0.01$). La différence de coûts n'est plus significative si on ne compte pas le coût des dosages, et que l'on tient uniquement compte du prix du médicament, du matériel et du travail infirmier (31.51 ± 27.74 CHF pour l'EID vs 35.93 ± 22.31 CHF pour le MDD).

7.4 Résultats pour la vancomycine

7.4.1 Population

Trente-sept nouveau-nés ont été traités par la vancomycine dans la période d'étude, dont 18 filles (48.6%) et 19 garçons (51.4%). Au début du traitement, l'AG moyen était de 30.8 ± 3.9 semaines, l'APN moyen était de 10.3 ± 5.9 jours (cf. figure 7.1). Quatre nouveau-nés (10.8%) ont eu 2 traitements. Au total, il y avait 41 traitements. Dans 22 cas (53.6%), la gentamicine a été co-administrée pendant tout le traitement, dans 14 cas (34.1%) au début du traitement seulement.

La créatininémie a été mesurée au moins une fois chez 16 patients ; chez 3 d'entre eux, elle a été mesurée uniquement dans la 1ère semaine de vie. Chez 4 enfants, la Cl_{cr} estimée était inférieure à la marge normale (selon le tableau 2.1, p. 25). Dans 2 cas, la Cl_{cr} estimée a diminué de 55.5% respectivement de 52.9% au cours du traitement. Il s'agit des deux patients déjà mentionnés sous 7.3.1 ci-dessus qui ont eu un co-traitement gentamicine-vancomycine.

Quarante-trois hémocultures ont été faites chez 30 nouveau-nés au cours de 34 traitements. Dans la moitié des traitements (n=17), les hémocultures étaient positives (21 hémocultures). Il s'agit des mêmes hémocultures déjà listées sous 7.3.1 à l'exception de celle présentant un *S. pneumoniae*. En plus, il y avait encore trois hémocultures positives à *S. epidermidis* et trois à *S. capitis*. Chez 1 patient, le traitement par la vancomycine a été arrêté suite à l'identification d'*Enterobacter cloacae*.
Chez 2 patients, une deuxième paire d'hémocultures a été faite au cours du traitement ; elles étaient négatives.
Chez un patient avec infection à CoNS, le traitement a été poursuivi sur 13.5 jours. Une hémoculture effectuée un jour après 12 jours de traitement était positive à *S. epidermidis*. Chez un patient avec infection à *S. capitis*, la deuxième hémoculture faite 12 jours après la première était encore positive à *S. capitis*. Dans le cas de l'hémoculture positive à *S. warneri*, le traitement a été arrêté avant l'identification du germe. Il s'agissait de l'un des deux patients chez lesquels la Cl_{cr} avait diminué de plus de 50% avec des taux très élevés de vancomycine (résiduel à 21.8 mg/L) et de gentamicine (résiduel à 3.9 mg/L).
Au cours de 17 traitements, l'hémoculture était négative. Dans 5 cas, le traitement a été poursuivi pendant plus de cinq jours après le prélèvement pour l'hémoculture malgré l'absence de germe dans celle-ci (durée de ces traitements : 9 – 12 jours).

7.4.2 Traitement

L'intervalle n'a pas été prescrit dans 3 OM sur 92 (3.3%). Dans 2 cas, l'intervalle a pu être déduit sur la base de l'intervalle entre les administrations enregistrées. L'intervalle initial était donc finalement connu pour 40 traitements.

La dose moyenne était de 14.5 ± 1.3 mg/kg (intervalle: 9.9 – 15.7 mg/kg). Dans 87.8% des cas, les recommandations actuelles pour la dose ont été suivies. Il n'y avait que 5 OM avec une dose < 14 mg/kg :

- 1 patient avait une dose prescrite de 5 mg/kg/48 heures ; il s'agissait probablement d'une confusion avec la gentamicine également prescrite; il y a eu correction dans la journée et le traitement a été poursuivi à 15 mg/kg/18 heures à partir de la 2ème dose (18 heures après la 1ère).
- 1 patient avait une dose prescrite de 10 mg/kg/dose, puis une dose unique de 5 mg/kg a été donnée dans l'heure; à partir de la 2ème dose, 15 mg/kg/dose ont été prescrits.
- 3 patients avaient une dose prescrite de 10 mg/kg ; chez un nouveau-né, un traitement par la gentamicine (EID) avait été démarré 7 jours plus tôt avec un taux résiduel de gentamicine à 2.4 mg/L à J4 du traitement ; la Cl_{cr} estimée était inférieure à la marge de référence au début du traitement par la vancomycine (selon le tableau 2.1, p. 25). Le taux résiduel mesuré après la 1ère dose était à 5 mg/L. Chez les deux autres patients, la raison particulière pour débuter le traitement avec une dose plus faible que celle recommandée
- n'a pas pu être identifiée. Chez l'un des deux, le taux résiduel mesuré était à 4.5 mg/L.

L'intervalle moyen était de 17.0 ± 4.0 heures, la moitié des traitements ayant été débutée avec un intervalle de 18 heures. Dans 29 cas sur 40 (72.5%), l'intervalle proposé par les HUG a été choisi (tableau 7.4).

Age gestationnel	Intervalle [heures]				Intervalle recommandé pour cet âge
	8	12	18	24	
< 26 semaines			2		24 heures
27-34 semaines		2	26	4	18 heures
35-42 semaines	2	3	1		12 heures

Tableau 7.4 : Intervalle choisi au début du traitement comparé à l'intervalle recommandé aux HUG

Pour 6 nouveau-nés, un intervalle plus court que celui recommandé a été prescrit. Le taux résiduel a été mesuré chez 5 de ces 6 enfants. Trois enfants sur ces 5 ont eu une concentration résiduelle comprise entre 11.3 et 13.9 mg/L, un 4ème avait une concentration résiduelle à 36.6 mg/L.

Pour 5 nouveau-nés, l'intervalle était plus long que recommandé et un taux résiduel < 5 mg/L a été mesuré une fois chez l'un des 4 patients ayant eu un TDM.

La durée moyenne d'un traitement a été de 6.5 ± 5.2 jours (intervalle : 0 – 20.5 jours), avec en moyenne 9.2 ± 7.7 doses (intervalle : 1 – 41, figure 7.17). La période d'administration moyenne a été de 7.8 ± 6.4 jours (intervalle 0 – 24.2), avec en moyenne 10.2 ± 8.26 (intervalle : 1 – 41) doses.

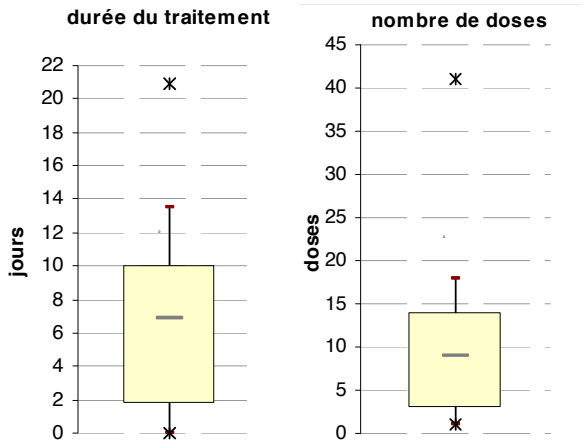


Figure 7.17 : Durée du traitement et nombre de doses reçues par traitement (n=41)

7.4.3 TDM de la vancomycine

La concentration sérique de la vancomycine a été mesurée chez 31 patients sur 37 (83.7%). La figure 7.18 montre le nombre de dosages par patient.

Durant 35 traitements sur 41 (85.4%), un TDM a été effectué. En moyenne, 2.5 ± 2.1 dosages ont été réalisés par traitement (intervalle : 0 – 11 dosages, médiane 2.0).

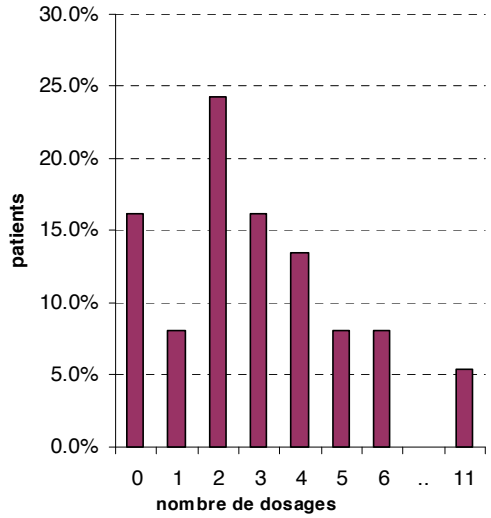


Figure 7.18 : Nombre de dosages par patient

Au total, 104 dosages ont été effectués. Un échantillon (0.96%) n'était pas analysable à cause d'une quantité de sang insuffisante. La déclaration du type de taux était faux dans 3 cas (2.9%) selon le laps de temps entre le moment du prélèvement et la dernière ou la prochaine administration, et a dû être corrigé pour l'analyse. Soixante-dix-huit prélèvements (75%) ont été effectués pour mesurer la concentration résiduelle et 26 (25%) pour mesurer la concentration pic. Quinze (14.4%) prélèvements sur 104 représentaient des contrôles itératifs.

Suite à 3 dosages, le traitement a été arrêté (2 taux résiduels, 1 taux pic). Les deux taux résiduels étaient à 13.6 et 21.8 mg/L, le taux pic à 32.2 mg/L, mais le traitement a probablement été arrêté à cause de l'hémoculture négative (1 cas), l'identification d'un germe permettant de changer d'antibiotique (2 cas).

La figure 7.19 montre les 41 traitements. Un dosage du taux pic a été réalisé au cours de 21 traitements (51.2%) sur 41. La durée maximale d'un traitement sans TDM a été de 1.5 jours, mais 5 traitements sur les 6 traitements sans TDM consistaient en une dose unique. Les traitements n° 1 à 19 (cf. figure 7.19) ont duré < 5 jours, les 22 autres traitements (53.7%) ont duré > 6 jours.

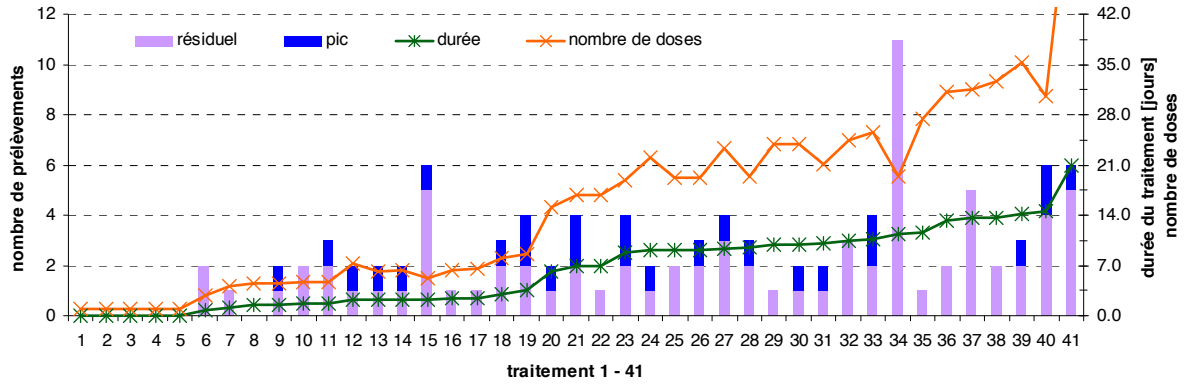


Figure 7.19 : TDM des traitements par la vancomycine (n=41)

Chaque traitement individuel est représenté. Les barres indiquent le nombre de taux résiduels (violet) et pic (bleu), les courbes indiquent le nombre de doses (orange) et la durée du traitement en jours (vert).

Précisions sur les cas extrêmes :

- Traitement n° 6 : le taux résiduel mesuré avant la 3ème dose était de 13.6 mg/L ; après un contrôle itératif 6.4 heures plus tard, le traitement a été arrêté.
- Traitement n° 15 : cet enfant avait été hospitalisé à cause d'une insuffisance hépatique aiguë ; la Cl_{cr} n'était pas connue, la diurèse journalière était entre 4.0 et 3.6 mL/kg/heure. Le traitement a été débuté à 15 mg/kg/8 heures (au lieu de toutes les 12 heures comme recommandé pour l'AG de l'enfant). Le taux résiduel a été mesuré avant la 3ème dose et se situait à 36.6 mg/L. Trois contrôles itératifs ont été fait durant les 33 heures suivantes. Après ce délai, le taux a diminué à 10.3 mg/L. Le traitement a été repris avec une dose de 13.3 mg/kg/24 heures. Le taux pic et le taux résiduel ont été mesurés après la 1ère dose administrée selon la nouvelle posologie (résultats à 32.2 mg/L respectivement 9.9 mg/L). Le traitement a été arrêté après 3 doses au total. Le co-traitement par la gentamicine a également produit des taux élevés.
- Traitement n° 34 : Le traitement a été débuté avec 15 mg/kg/18 heures. Le taux résiduel mesuré 23 heures après la 1ère dose a été de 13.1 mg/L. Deux contrôles itératifs ont été fait en 17 heures, puis le traitement a été repris et le taux résiduel contrôlé à nouveau 18 heures plus tard. Comme le résultat était de 15.5 mg/L, deux contrôles itératifs ont été fait avant de reprendre le traitement. Cette procédure a été répétée avant la 5ème, la 6ème et la 7ème dose, avec un total de 11 prélèvements effectués en 12 jours et pour un total de 8 doses.
- Dans le cas du traitement n° 37, la concentration résiduelle a été mesurée après la 1ère, la 3ème, la 10ème, la 12ème et la 14ème dose. Des raisons particulières d'avoir effectué ces dosages avant l'état d'équilibre et les contrôles réitérés plus tard n'ont pas été identifiées, les résultats étant toujours compris entre 4.9 et 6 mg/L.

7.4.3.1 Moment du dosage

Douze concentrations résiduelles sur 63 (19.5%) ont été mesurées après la première dose, soit par rapport au début du traitement (8 dosages), soit par rapport au dernier changement de posologie (figure 7.20). Concernant les 8 taux résiduel initiaux, dans 6 cas une ou plusieurs concentrations très récentes de la gentamicine et / ou de la créatinine sérique étaient connues au moment du prélèvement. Deux fois, ces données ont indiqué un problème au niveau de la fonction rénale.
Trente-trois taux résiduels ont été effectués après la 2ème dose, dont tous sauf 1 après 24 heures de traitement. Au total, 20.6% (13/63) des taux résiduels ont été effectués avant l'état d'équilibre.

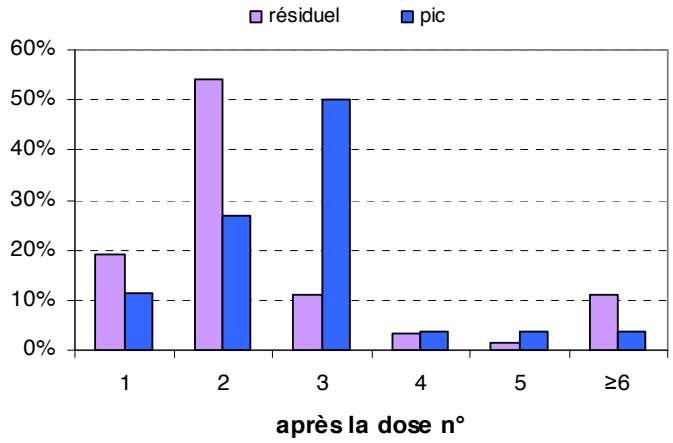


Figure 7.20 : Moment du dosage après le début du traitement ou le changement de la posologie

Seize taux pic sur 26 (51.5%) ont été effectués après la 3ème dose ou plus tard. Les 3 taux pic (11.5%) effectués après la première dose ont tous été réalisés après un changement de la posologie.
Au total, 23 sur 89 (25.8%) prélèvements ont alors été effectué avant l'état d'équilibre.

En plus des contrôles de la concentration résiduelle au début du traitement (35 prélèvements) et des contrôles itératifs (15 prélèvements), 28 taux résiduels supplémentaires ont été effectués aux cours des traitements avec TDM. Sur ces 28 taux résiduels, 15 ont été fait en dehors d'un changement de la posologie, dont 3 dans le contexte d'une diminution de la diurèse d'environ 50% ou d'une diminution de la Cl_{cr} de 26% et 33% (combiné à des taux de gentamicine trop élevé). Huit dosages ont été effectués dans les 2 jours après un précèdent taux, sans raison identifiable avec les données à disposition. Les 4 autres dosages ont été effectués, soit plusieurs jours après le dernier dosage, soit parce que l'échantillon précédent n'était pas analysable.

Par rapport à l'intervalle, le moment de prélèvement pour un taux résiduel était évaluable pour 59 dosages sur 63 (93.6%) et pour un taux pic pour 22 dosages sur 26 (84.6%). Le prélèvement pour la concentration résiduelle a été fait en moyenne 4.8 ± 71.6 minutes avant l'heure programmée pour la prochaine administration (intervalle -302 à 154 minutes). Le prélèvement pour la concentration pic a été fait en moyenne 148 ± 77 minutes après l'administration (intervalle 53 – 376 minutes). Le tableau 7.5 montre le moment de prélèvement par rapport à l'intervalle.

Taux résiduel (n=59)	
Délai entre le prélèvement et l'heure pour la prochaine dose	**Nombre de prélèvements (%)**
> 120 minutes	1 (1.7%)
60 – 120 minutes	6 (10.2%)
0 à 60 minutes	38 (64.4%)
0 à 60 minutes après l'heure planifiée	7 (11.9%)
> 60 minutes après l'heure planifiée	7 (11.9%)
Taux pic (n=22)	
Délai entre l'administration et le prélèvement	**Nombre de prélèvements (%)**
50 à 120 minutes	9 (40.9%)
121 à 180 minutes	8 (36.4%)
181 à 380 minutes	5 (22.7%)

Tableau 7.5 : Moment du prélèvement par rapport à l'intervalle

Dans 45 (71.5%) cas, la dose suivante n'a pas été administrée avant que le résultat du taux résiduel ne soit connu. Ce dernier n'a pas été attendu dans 5 cas (7.9%). Cette évaluation n'était pas possible pour 10 prélèvements (15.8%) et dans 3 cas, le traitement n'a pas été poursuivi après le prélèvement. La réalisation d'un dosage a causé un décalage moyen de 93 ± 92 minutes (maximum 300 minutes, médiane 68 minutes), sans compter l'allongement de l'intervalle suite à un taux résiduel trop élevé. En effet, quand il y avait un décalage de plus de 60 minutes, ce dernier était lié au dosage dans 64.4% de cas.

7.4.3.2 Résultats des dosages et adaptation du traitement

La figure 7.21 montre les résultats des 103 échantillons analysables.

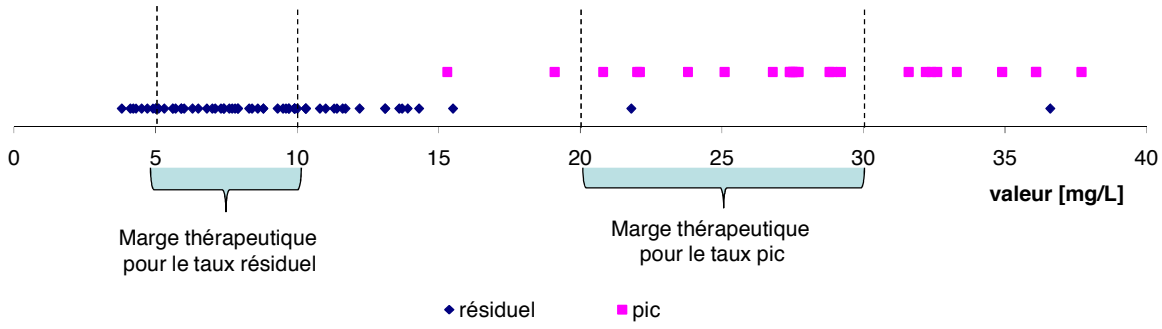


Figure 7.21 : Résultats des 103 échantillons analysables pour mesurer la concentration résiduelle (77 échantillons) et pic (26 échantillons)
Marge thérapeutique pour le taux pic selon [150].

La valeur moyenne mesurée pour les 62 dosages résiduels a été de 9.2 ± 4.8 mg/L (en excluant les 15 contrôles itératifs). La moyenne des dosages pic a été de 28.2 ± 5.4 mg/L.

Les concentrations résiduelles étaient infrathérapeutiques dans 11.3% des cas et légèrement supra-thérapeutiques dans 30.6% (tableau 7.6). Dans 1 cas (5.3%) sur 19 cas, le traitement a été arrêté de suite, dans 10 cas (52.6%), la dose suivante n'a pas été administrée et des contrôles itératifs (jusqu'à 3) ont été faits. Le délai moyen entre le premier prélèvement et le contrôle itératif était de 10.9 ± 5.6 heures (intervalle 5.0 – 22.9 heures, médiane 9.6 heures). Dans seulement 3 cas (4.8%), la concentration était supérieure à 15 mg/L, dont une fois à 15.5 mg/L.

Taux résiduel (n=62)	nombre	(%)
< 5 mg/L	7	11.3%
5 – 10 mg/L	36	58.1%
10 – 15 mg/L	16	25.8%
> 15 mg/L	3	4.8%
Taux pic (n=26)	**nombre**	**(%)**
>40 mg/L	0	0.0%
30 – 40 mg/L	9	34.6%
20 – 30 mg/L	15	57.7%
< 20 mg/L	2	7.7%

Tableau 7.6 : Nombre de dosages infrathérapeutiques, thérapeutiques et suprathérapeutiques
Intrathérapeutique : taux résiduel < 5 mg/L
Suprathérapeutique : taux résiduel > 10 mg/L, taux pic > 30 mg/L (selon le document interne [150])

La figure 7.22 montre l'action entreprise en cas de concentration hors de la marge thérapeutique. Dans 58% des cas de taux résiduel suprathérapeutique (11/19), la posologie a été modifiée : dans 21% des cas (4/19), l'intervalle actuel a été prolongé et dans 11% des cas (2/19), le traitement a été arrêté. Au total, dans 89% des cas de taux résiduel > 10mg/L, il y avait une réaction au niveau du traitement contre 14% des cas de taux résiduel < 5 mg/L.

Au total, 29 adaptations du régime thérapeutique ont été effectuées aux cours de 23 traitements (56%). La posologie de départ a été maintenue jusqu'à la fin dans 44% des traitements, dans 46% la posologie a été modifiée une fois, 5% deux fois et 5% trois fois. Sur les 29 adaptations, la concentration résiduelle a été contrôlée à nouveau 13 fois (44.8%), la concentration pic 4 fois (13.8%). Sept concentrations sur ces 17 (41.2%) ont été effectuées avant d'arriver à l'état d'équilibre.

Dix-huit adaptations posologiques (62%) ont été motivées par une concentration trop élevée ou trop basse et 11 adaptations (38%) ont été faites pour d'autres raisons (p. ex. correction d'un OM erroné cf. 7.4.2 ci-dessus ou adaptation au poids). En cas de changement, la dose a été modifiée de 3.0 ± 2.0 mg/kg en moyenne (intervalle 0.5 – 9.9 mg/kg) et l'intervalle de 11.7 ± 8.2 heures (intervalle 3 – 30 heures).

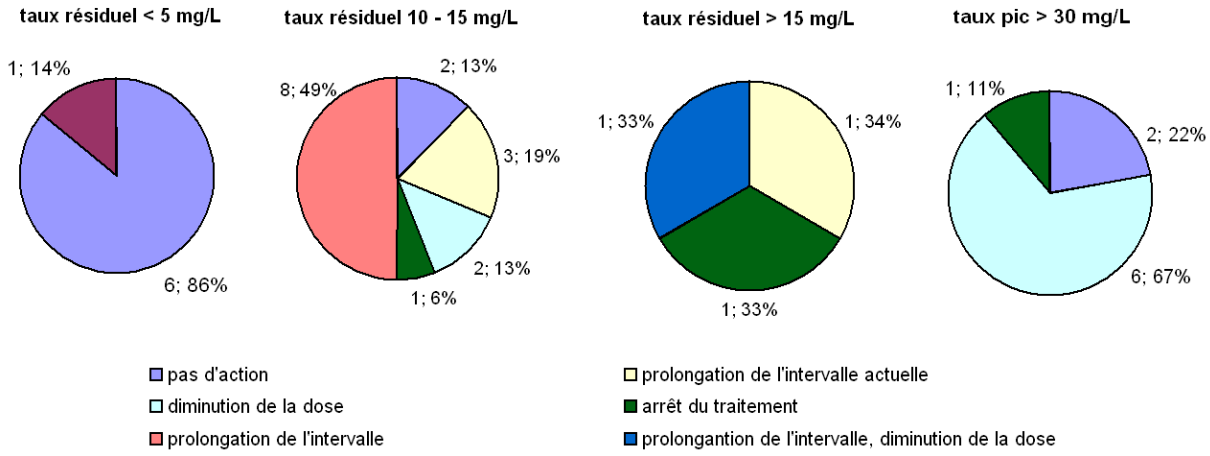


Figure 7.22 : Action en cas de taux hors de la marge

Arrêt du traitement : cette action ne se comprend pas comme obligatoirement motivée par une concentration hors de la marge thérapeutique. Effectivement, dans le cas du taux résiduel entre 10 et 15 mg/L et le cas du taux pic, l'hémoculture était négative respectivement positive pour une bactérie Gram négatif. Dans le cas de l'arrêt du traitement après un taux résiduel > 15 mg/L, l'hémoculture était positive pour une bactérie coque à Gram positif en amas (*S. warneri*) et le traitement a été arrêté avant l'identification définitive.

7.5 Résultats pour le phénobarbital

7.5.1 Population et traitement

Neuf nouveau-nés, 1 fille et 8 garçons, ont reçu du phénobarbital durant la période de l'étude. L'âge gestationnel moyen était de 38.0 ± 3.2 semaines (intervalle : 32.6 – 42.3 semaines). Chez un patient, l'AG n'était pas connu exactement, mais le patient était né à terme. L'âge postnatal au début du traitement était de 2.4 ± 1.5 jours (intervalle 0.8 – 4.7 jours), le poids moyen au début du traitement de 3.0 ± 0.6 kg (intervalle : 2.1 – 4.0 kg). Les diagnostics à l'entrée sont listés dans le tableau 7.7.

Patient n°	Diagnostic
1	Convulsion
2	Convulsion
3	Convulsion
4	Neurologique, autre
5	Accident vasculaire cérébral
6	Convulsion
7	Arrêt respiratoire intrahospitalier
8	Effets toxiques médicamenteux iatrogènes. Hypoglycémie. Nouveau-né de mère diabétique
9	Arrêt cardiaque intrahospitalier. Encéphalopathie aiguë hypoxique ischémique. Hypertension. Hypothermie.

Tableau 7.7 : Diagnostic à l'entrée des enfants traités par le phénobarbital.

Les données sur l'administration sont incomplètes pour 2 patients. Chez le patient n° 5, les données sur l'administration de la dose de charge (DC) manquent ; le début du traitement selon l'OM a été pris comme heure d'administration. Chez le patient n° 7, des données sur la prescription et l'administration de la DC manquent. Dans ces deux cas, la présence d'un dosage confirme une administration non enregistrée.
Chez un patient (n° 4) le traitement a été interrompu pendant 11 jours. Tous les autres patients ont reçu le phénobarbital sur une période continue.

La DC a été identifiée pour 8 nouveau-nés. La DC moyenne était de 17.5 mg/kg ± 4.0 mg/kg : dans 6 cas elle était proche de 20 mg/kg (intervalle : 19.4 – 20.3 mg/kg). Dans un cas, le traitement a été débuté avec 10 mg/kg[17] et dans un autre cas avec 15.3 mg/kg. Dans 2 cas, une deuxième dose de charge de 20 mg/kg ou de 10 mg/kg a été donnée dans les heures suivantes.
La dose d'entretien (DE) moyenne était de 4.5 ± 0.8 mg/kg (intervalle 2.5 – 5.2 mg/kg, médiane 4.9 mg/kg). L'intervalle prescrit au début était de 24 heures dans 8 cas sur 9 et de 12 heures dans 1 cas (chez ce patient, la dose n'était que de 2.5 mg/kg). L'intervalle a été modifié de 24 à 72 heures dans un cas suite à la mesure de taux hors de la marge de référence.
La durée moyenne du traitement était de 6.5 ± 4.4 jours (intervalle 1.0 – 15.0 jours, médiane 4.4 jours). Le nombre de doses administrées était en moyenne de 7.3 ± 4.5 (intervalle : 2 – 17 doses, médiane 6 doses).

7.5.2 TDM du phénobarbital

Un TDM a été effectué chez les 9 patients ayant reçu du phénobarbital. Au total, 19 prélèvements ont été faits chez eux. Chez le patient avec deux traitements successifs, 6 dosages puis 1 seul ont été effectués, alors que chez les 8 autres patients, 4 fois 2 et 4 fois 1 dosage ont été effectués (figure 7.23).
Chez un 10ème patient, la concentration sérique a également été mesurée, mais il s'agissait d'une investigation toxicologique chez un nouveau-né avec un diagnostic de mort cérébrale. Il n'avait jamais reçu le phénobarbital et n'a pas été inclus dans cette étude.
Les résultats des dosages sanguins sont montrés dans la figure 7.24.

La valeur moyenne du taux était de 105.2 ± 39.45 µmol/L (intervalle 38 – 197 µmol/L, médiane 89 µmol/L). Trois taux étaient > 150 µmol/L, tous mesurés chez le même patient (n°4). Après le premier taux suprathérapeutique, la dose d'entretien a été diminué de 5 à 3.8 mg/kg/dose chez ce patient. Seul un taux était < 65 µmol/L (à 38 µmol/L), mesuré après la 3ème dose du 2ème traitement chez le patient n° 4. Ce deuxième traitement consistait en 3 doses uniques de 5.2, 4.7 et 3.0 mg/kg, avec un délai de 11.4 jours entre les deux traitements.

[17] Il s'agit probablement d'une dose de charge secondaire car un OM pour une dose de 20 mg/kg a été fait plus tôt, mais aucune administration n'est enregistrée pour cette dose.

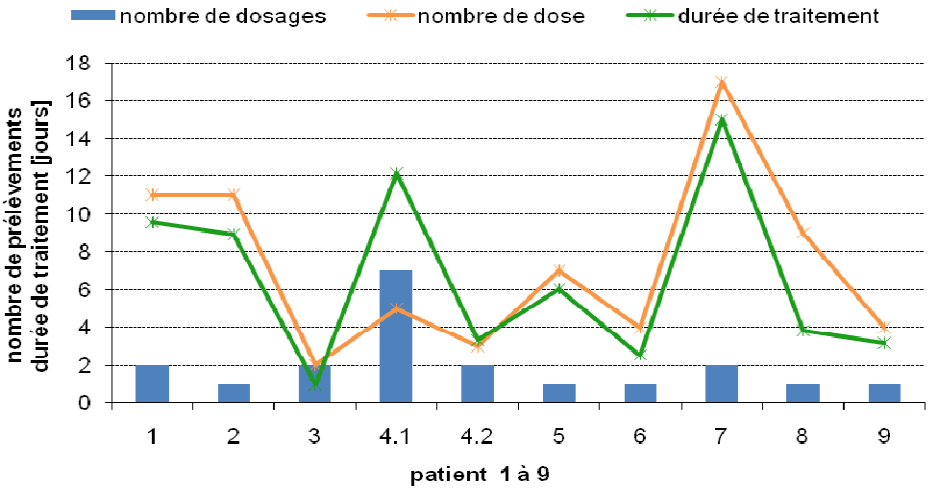


Figure 7.23 : TDM des traitements par le phénobarbital pour le 9 patients

Chaque traitement individuel est représenté. Le patient 4 a eu deux traitements. Les barres indiquent le nombre de taux (bleu), les courbes indiquent le nombre de doses (orange) et la durée du traitement en jours (vert).

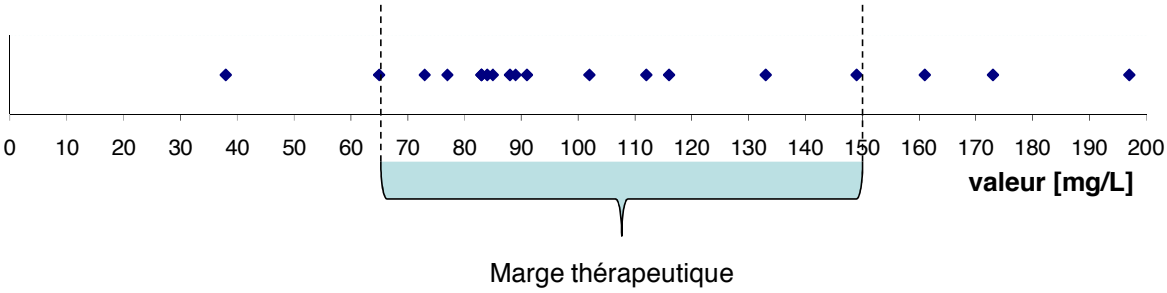


Figure 7.24 : Résultats des 19 échantillons pour mesurer la concentration sérique du phénobarbital

Dans le cas de convulsions, une concentration entre 120 et 150 μmol/L est à cibler [151]

Le premier dosage a été fait en moyenne 30.7 ± 18.8 heures après la première dose (intervalle : 12.5 – 60). Par rapport au début du traitement, il a été fait :

- après la DC chez 4 patients ;
- après la 1ère DE chez 1 patient ;
- après la 2ème DE chez 3 patients ;
- indéterminable chez 1 patient (probablement après la dose de charge).

Les dosages supplémentaires ont été faits :

- environ 7 jours après le début du traitement chez 2 patients (6.93 et 7.04 jours), soit après la 7ème respectivement la 9ème dose (y compris la dose de charge) ;
- après la prochaine dose chez 3 patients, soit 20, 22 et 48 heures après le 1er taux ; chez le patient n° 4, ce taux était à 173 µmol/L, et 4 dosages itératifs ont été effectués jusqu'à ce que le taux ait baissé à 73 µmol/L, 207 heures après la dernière dose ; le patient a encore reçu une dose, puis le traitement a été interrompu.

Le moment du dosage par rapport à l'intervalle est évaluable dans 14 cas (4 taux sont des contrôles itératifs, pour 2 dosages le moment n'est pas déterminable). Dans 8 cas, le prélèvement a été fait dans l'heure avant la prochaine dose. Suite à 3 dosages, le traitement a été interrompu définitivement ou pour quelques jours (moment du dosage 28.5, 37 et 47.2 heures après la dernière dose). Dans 3 cas, le prélèvement a été fait 18.6, 12.5 et 1 heure après la dernière dose (intervalle prévu 24 heures). Parmi les 4 adaptations du traitement, une seule semble avoir été motivée par un taux trop élevé (patient n° 4, réduction de la dose de 33% suite au taux de 197 µmol/L).

7.6 Aspects procéduraux

7.6.1 Délai entre le prélèvement et la communication du résultat

L'analyse du délai entre l'heure de prélèvement (l'heure renseignée sur la demande d'analyse) et la validation technique (l'heure d'enregistrement du résultat dans Unilab©) montre que pour 50% des demandes d'analyse le résultat était disponible dans les 50 à 120 minutes suivant le prélèvement. Le délai moyen était de 85.8 ± 47.7 minutes (figure 7.25). Ce délai a été évalué sur 317 prélèvements sur 339. Le délai n'était pas analysable dans 19 cas à cause d'une étiquette fausse. Dans 3 cas, les délais étaient extrêmes (748, 888 et 1061 minutes) sans raison identifiée et ont été exclus.

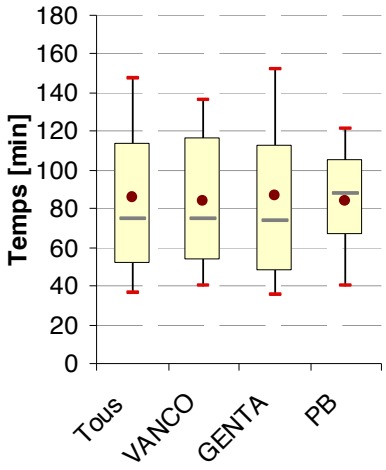


Figure 7.25 : Délai entre le moment du prélèvement déclaré et le moment de la validation du résultat par le laboratoire
VANCO = vancomycine, GENTA = gentamicine, PB = phénobarbital. L'évaluation était possible pour 317 demandes d'analyse sur 339 (95 demande d'analyse pour la vancomycine, 202 pour la gentamicine, 20 pour le phénobarbital).

7.6.2 Volume de sang prélevé

L'évaluation précise de la perte sanguine à travers les dosages n'est pas possible car le volume des prélèvements n'a été documenté qu'occasionnellement dans Clinisoft©. Ainsi, dans le cas de la gentamicine, il n'a été notifié que pour 24 prélèvements sur 215, dans le cas de la vancomycine pour 9 prélèvements sur 104 et dans le cas du phénobarbital pour 5 prélèvements sur 19 (il était considéré qu'en cas d'enregistrement du volume prélevé, l'enregistrement devait être fait dans l'heure avant ou dans les 24 heures après le prélèvement).

7.7 Discussion

Deux hypothèses principales par rapport au TDM de la gentamicine avaient été formulées au départ : un TDM peu standardisé et un nombre de prélèvements élevé. De plus l'hypothèse d'une confusion chez les médecins entre la gentamicine et la vancomycine par rapport au TDM avait été formulée, ainsi que le manque de standardisation du traitement par la gentamicine.

7.7.1 Gentamicine

Les traitements par la gentamicine ont été débutés chez la plupart des enfants tôt après la naissance, ce qui est conforme à l'utilisation de ce médicament dans le contexte d'une suspicion d'infection précoce. Pour cette raison, la population traitée par la gentamicine regroupe des nouveau-nés de toutes les catégories d'âge gestationnel.

Pendant la période de l'étude, les recommandations HUG proposaient un schéma MDD (cf. chapitre 5). Différents protocoles en fonction de l'AG étaient déjà implémentés dans Clinisoft© et une prescription « à la main » n'était pas nécessaire. Malgré cela, le schéma MDD HUG n'a été appliqué que dans 40% des cas. Dans 56% des traitements, les médecins ont prescrit un schéma EID en se basant sur leurs propres livres de références. Alors que la prescription de la dose était très standardisée pour le MDD (la variation s'explique par l'expression en mg/kg), elle était plus variable avec l'EID (marge de 3.9 à 6.7 mg/kg). L'intervalle a été raccourci par rapport à la référence dans 4 (9%) des traitements MDD et dans 10 (15%) des traitements EID. Alors qu'un intervalle plus long peut être motivé par une condition clinique connue pour diminuer la clairance (p.ex. une PCA, l'administration d'indométacine), un intervalle plus court semble plutôt lié à une erreur de prescription (sinon cela accompagnerait un état clinique provoquant une *augmentation* de la clairance). En effet, comme les nouveau-nés considérés étaient des prématurés, voire des grands prématurés, il paraît peu probable que l'intervalle ait été raccourci intentionnellement. Dans les traitements MDD, ceci pourrait s'expliquer par une sélection erronée du protocole. Pour l'EID par contre, il semble plus probable que le prescripteur ait eu la notion d'une administration en dose uniquotidienne.

En résumé, la majorité des OM initiaux - au moins 61% (tous les traitements EID, les traitements à schéma alternatif et le cas de surdosage avec une dose initiale de 25 mg/kg) - ont été prescrits « à la

main », sans utilisation d'un protocole. Cette observation confirme que la prescription initiale était effectivement peu standardisée. Une autre observation intéressante mais difficile à interpréter par rapport au comportement de prescription est le grand nombre d'OM non réalisés ou identiques (32%).

Cette étude a été conçue comme étude descriptive. Il n'était pas prévu de comparer différents groupes de nouveau-nés. Cependant, comme deux types de traitements – MDD et EID – ont été observés, il a été décidé de les comparer. La littérature a montré que l'EID est plus performant pour atteindre des concentrations dans la cible (cf. chapitre 2.3.5, p. 34). Cette observation a aussi été faite dans cette étude : chez les nouveau-nés traités selon un schéma EID, le taux résiduel initial était significativement plus bas que chez les enfants sous schéma MDD[18]. De plus, le nombre de taux résiduels initiaux supérieurs à 2 mg/L était plus faible avec le schéma EID qu'avec le schéma MDD. En prenant uniquement en compte les traitements à intervalle correct, le premier taux résiduel a été inférieur à 2 mg/L dans 93 % des traitements EID. Ce chiffre correspond à celui rapporté dans des articles publiés qui ont montré que les traitements EID permettent d'obtenir des taux résiduels inférieurs à 2 mg/L dans environ 94% des traitements [52, 84, 85]. Pour les traitements MDD avec dose et intervalle corrects, le premier taux résiduel n'a été inférieur à 2mg/L que dans 81% des traitements, ce qui est aussi cohérent avec les résultats retrouvés dans la littérature (70 – 75%) [52, 85]. Il faut cependant noter qu'au cours des traitements EID, le dosage a été effectué plus fréquemment après la première dose comparé au traitement MDD, ce qui peut biaiser ce résultat à cause du prélèvement avant l'état d'équilibre et une sous-estimation de la valeur du taux résiduel. Néanmoins, chez un enfant ayant une fonction rénale dans la norme pour son âge gestationnel et postnatal, le rapport entre l'intervalle et le temps de demi-vie se situe entre 3 et 4 dans le cas du schéma EID si l'intervalle recommandé est suivi. Dans ce cas de figure, l'accumulation sanguine est très faible et la différence entre la concentration après une dose et à l'état d'équilibre est petite. Dans le cas du schéma MDD, ce rapport intervalle/temps de demi-vie est plus petit, autour de 2, et l'accumulation est plus importante.

Les enfants traités selon le schéma EID ont eu significativement moins de dosages que les enfants traités selon un schéma MDD, bien que la durée du traitement n'ait pas été différente. Il y a trois explications pour cette observation :

- Le nombre plus faible de taux résiduels dépassant la limite de 1.5 mg/L observés au cours des traitements EID a incité à moins d'adaptations du schéma de posologie et à moins de prolongations de l'intervalle et ainsi à moins de contrôles itératifs et ultérieurs.
- Les recommandations HUG proposaient un taux résiduel avant la 3ème dose. Le traitement par la gentamicine est normalement débuté en cas de suspicion d'infection. En fonction des symptômes, mais surtout de la FSC, de la CRP et du résultat de l'hémoculture, il est décidé de poursuivre ou d'arrêter le traitement. Cette décision est normalement prise au 3ème jour, bien qu'en présence d'un enfant non symptomatique avec FSC et CRP normale, le traitement puisse être arrêté après 24 heures [149]. Dans le cas d'un schéma MDD, vu l'AG moyen des nouveau-nés traités par la

[18] La comparaison des concentrations n'a pas été faite sur toute la durée du traitement car le nombre de contrôles supplémentaires non itératifs est très petit (29/178), surtout au cours des schémas EID (7/29).

gentamicine, la majorité doit recevoir la 3ème dose avant que la décision de continuer le traitement ne soit prise, alors que cela n'est pas le cas pour le schéma EID. Comme 50% des traitements ont duré ≤ 2 jours, il est évident que parmi les traitements sans TDM, on trouve essentiellement des traitements EID (13/14). Le nombre de traitements EID sans TDM aurait pu être encore plus élevé si moins de dosage avaient été effectués après la 1ère dose. Effectivement, parmi les 18 traitements EID avecTDM, le prélèvement a été fait 9 fois après la première dose sans qu'une raison ne soit détectable dans les données à disposition.

- Le dosage de la concentration pic est nécessaire avec un schéma MDD alors qu'il peut être réservé à des situations particulières avec le schéma EID. Si les recommandations HUG avaient été mieux suivies par rapport au taux pic, la différence dans le nombre de prélèvements aurait pu être encore plus accentuée.

Le nombre moins élevé de dosages au cours des traitements EID a engendré des coûts significativement plus faibles comparé aux traitements MDD.
Un dosage de la concentration pic n'a été fait que dans la moitié des traitements MDD et dans 12% des traitements EID, malgré l'alerte qui s'affiche en prescrivant la gentamicine, demandant la mesure des deux taux. Le petit nombre de taux pic effectués ne permet pas de comparer les deux traitements, mais il est néanmoins intéressant de constater que toutes les concentrations pic inférieures à 5 mg/L ont été observées au cours des traitements MDD ; elles comptaient pour 32% des taux pic mesurés au cours de ces traitements. Il faut cependant noter que dans 2 cas sur 9 le prélèvement était tardif, soit 2.2 et 3.5 heures après le début de la perfusion et que la valeur pouvait être sous-estimée. L'effet antibactérien des aminoglycosides dépend de la concentration maximale atteinte, d'où la recommandation de surveiller la concentration pic. La littérature a montré que les schémas MDD sont peu performants pour atteindre des taux pic dans la marge ciblée ; selon une méta-analyse, 26% des concentrations pic étaient inférieures à 5 mg/L avec un schéma MDD comparé à 8% avec un schéma EID [52]. Des concentrations pic trop basses peuvent compromettre l'efficacité du traitement et le contrôle du taux pic est d'autant plus important en cas de traitement de plus de trois jours, motivé par une infection confirmée par la microbiologie ou fortement suggéré par l'état clinique du patient. Cependant, la durée du traitement n'avait apparemment pas d'influence sur la mesure de la concentration pic. Une concentration pic n'a motivé une adaptation de la posologie que dans un tiers des cas. La dose a alors été augmentée d'environ 10%, ce qui est très prudent. Cette observation est en accord avec l'attitude observé dans le questionnaire et a déjà été discutée (chapitre 6.4, p. 92). Le TDM de la gentamicine en cas de schéma MDD était alors insuffisant dans 50% des cas à cause du manque de dosage du taux pic. L'adaptation en fonction des taux pic trop bas est possiblement inadéquate.
En cas de schéma EID, le contrôle de la concentration pic peut être réservé à des cas particuliers et le TDM par rapport au taux pic est alors adéquat.

Le nombre de dosages effectués au cours de ces 104 traitements avec TDM est élevé (215) ; plus de la moitié de ces traitements ont duré moins de trois jours. Les raisons pouvant expliquer ce nombre élevé de dosages sont les mêmes qui expliquent la différence entre le schéma EID et le schéma MDD par rapport au nombre de prélèvements (cf. ci-dessus). D'autres raisons évoquées pourraient être le

pourcentage élevé de traitements contrôlés après la 1ère dose (38%) et l'attitude des médecins par rapport au taux résiduel trop élevé, plus précisément la façon d'adapter l'intervalle. Ce nouvel intervalle semble avoir été essentiellement défini à travers des contrôles itératifs, qui précédaient 14 des 22 adaptations de l'intervalle (64%). Les contrôles itératifs comptent pour 21% de tous les prélèvements effectués. La nécessité clinique de ces prélèvements peut être mise en doute pour les 18 contrôles effectués après des taux compris entre 1.4 et 1.9 mg/L. Elle peut être discutée pour les 18 taux compris entre 2 et 3 mg/L. Il n'est presque jamais nécessaire d'effectuer plus de 2 prélèvements, puisque deux concentrations connues permettent d'estimer le temps de demi-vie actuel et ainsi le moment où le traitement peut être repris, si l'état clinique le permet et le demande. Ainsi, 12 prélèvements peuvent être considérés comme inutiles puisqu'ils représentent un 2ème ou un 3ème contrôle itératif. Une autre observation concernant ces contrôles itératifs est le délai court dans lequel ils ont été réalisés. Si après 18, 24 voire plus de 30 heures, la concentration est supérieure à 2 mg/L, il est peu probable qu'elle diminue à des valeurs inférieures à 1.5 mg/L en 8 heures. Finalement, une autre observation concerne les 5 traitements qui ont duré plus de 10 jours. Dans 2 de ces 5 cas, la concentration résiduelle n'a été mesurée qu'une fois. D'un côté, la clairance de la gentamicine peut augmenter au cours des deux premières semaines de vie avec l'augmentation de la Cl_{cr}, et, de l'autre côté, le risque de néphrotoxicité est plutôt associé à la durée du traitement. Pour cette raison, en présence d'un traitement prolongé, la concentration résiduelle devrait être recontrôlée. Ceci est encore plus pertinent chez le nouveau-né où la GFR ou la créatinine sérique ne sont pas mesurées systématiquement et la fonction rénale et son évolution sont difficiles à suivre.

En résumé, les observations faites dans cette étude rétrospective confirment que le TDM de la gentamicine est effectivement peu standardisé :

- par rapport au moment de dosage avec 38% des traitements contrôlés après la première dose ;
- par rapport au taux pic avec uniquement 50% des traitements MDD contrôlés pour le taux pic ;
- par rapport à l'action entreprise suite à un taux pic trop bas avec une adaptation insuffisante ;
- par rapport à l'action entreprise suite à un taux résiduel trop bas qui motive un nombre de prélèvements itératifs dont 69% (30/44) peuvent être considérés comme inutiles.

A l'exception d'un cas, aucune hémoculture n'était positive à une bactérie à Gram négatif justifiant la poursuite du traitement par la gentamicine. Une comparaison de l'efficacité des deux schémas posologiques de la gentamicine n'était alors pas possible. Comme certains traitements par la gentamicine ont été poursuivis sur plus de 5 jours, un autre examen microbiologique aura probablement justifié cette continuation. Les autres traitements ont été arrêtés soit après l'identification d'un germe ou en cas d'infection non confirmée par la clinique et/ou les hémocultures (temps d'incubation maximum 5 jours).

7.7.2 Vancomycine

Les enfants traités par la vancomycine avaient un AG plus bas que ceux traités par la gentamicine. Cette observation est cohérente avec l'utilisation de ce médicament en cas d'infections tardives, nosocomiales, qui concernent les enfants nécessitant une hospitalisation, souvent à cause de la prématurité.

Les recommandations HUG ont été suivies dans 88% des OM initiaux pour la dose et dans 73% pour l'intervalle. La prolongation de l'intervalle pouvait être basée sur des raisons cliniques non connues, de même que la diminution de la dose, alors que ceci semble peu probable pour la diminution de l'intervalle. Si l'on prend en compte les deux OM corrigés tout de suite, les recommandations n'étaient pas respectées dans seulement 2 OM initiaux sur 41 (5%) pour la dose et dans 6 OM initiaux sur 41 (15%) pour l'intervalle. Le traitement était alors plus standardisé que dans le cas de la gentamicine et les protocoles apparemment plus fréquemment utilisés.

La pharmacocinétique de la vancomycine est très variable chez le nouveau-né. Différents schémas posologiques sont publiés. Ils se distinguent surtout au niveau de la dose, habituellement 10 ou 15 mg/kg. Les données de la littérature concernant la performance de différents schémas posologiques sont rares. Plusieurs auteurs rapportent que la proportion des enfants qui n'ont pas de taux résiduels supérieurs à 5 mg/L peut être importante, soit entre 10 et 48% [119, 121, 124-126, 160]. Les schémas posologiques habituels ne sont pas performants pour atteindre des concentrations résiduelles thérapeutiques et pour cette raison il est important de surveiller ces concentrations résiduelles pour éviter un sous-dosage.

La limite supérieure de la marge thérapeutique était fixée à 10 mg/L dans la période de l'étude et 31% des taux résiduels étaient supérieurs à cette limite. La marge thérapeutique de la vancomycine est un sujet controversé dans la littérature. Néanmoins, depuis plusieurs années, la tendance est de recommander des taux plus élevés. Ainsi, des concentrations allant jusqu'à 15 mg/L sont recommandées par défaut dans certaines publications (cf. chapitre 2.4.5). Dans cette étude, avec le schéma posologique des HUG, seuls 5% des taux résiduels étaient supérieurs à 15 mg/L et alors 85% de toutes les concentrations résiduelles étaient comprises dans la marge de 5 à 15 mg/L. Ce résultat est cependant biaisé par le pourcentage important (20%) des taux résiduels effectués après une seule dose depuis le début du traitement ou le dernier changement de la posologie, donc avant l'atteinte de l'état d'équilibre.
La concentration pic a été mesurée au cours de 21 traitements sur 41 (51%) ce qui correspond à 25% (26/104) des prélèvements. Le dosage du taux pic n'est plus recommandé, ni chez l'adulte, ni chez l'enfant. Historiquement recommandé pour des considérations de toxicité, la concentration pic n'a finalement jamais été associée aux effets toxiques de la vancomycine. Ce taux peut être utile pour déterminer des paramètres pharmacocinétiques individuels et l'adaptation du traitement sur la base de ces paramètres. Par contre, la gestion du traitement en fonction d'une marge thérapeutique pour la concentration pic n'est pas utile puisque ni la marge ni le moment de prélèvement ne sont bien définis

(cf. chapitre 2.4.5). Les sources d'informations internes aux HUG sont contradictoires par rapport à la concentration pic à cibler. De plus, aucune ne définit le moment de prélèvement par rapport à l'administration. Par conséquent, le délai entre l'administration et le prélèvement était très variable : entre 50 minutes et 3 heures dans 77% des cas, et plus de 3 heures dans 22% des cas. Dans ces conditions, une plus-value apportée par le dosage de la concentration pic est improbable.

L'attitude des médecins par rapport au TDM de la vancomycine était comparable à celui de la gentamicine. Le nombre de prélèvements était élevé, notamment à cause des contrôle itératifs dont la quasi-totalité (14/15, 93%) peut être considérée comme inutile, soit parce qu'il s'agit du 2ème ou du 3ème contrôle itératif, soit parce que le taux précédent était compris entre 10 et 15.5 mg/L. Ces prélèvements comptent pour 14% de tous les prélèvements. Au total, 39% des prélèvements effectués n'étaient pas nécessaires.

Un pourcentage important des concentrations résiduelles ont été mesurées avant que l'état d'équilibre ne soit atteint, soit 21% (13/63). Huit dosages peuvent être considérés comme non justifiés, soit parce qu'un autre examen (créatininémie et / ou gentamicinémie) préalablement fait aurait pu indiquer que la fonction rénale était probablement normale, soit parce qu'il s'agissait d'un contrôle après un changement de la dose. Bien qu'une analyse avant l'état d'équilibre puisse parfois être nécessaire, elle comporte le risque de sous- ou de surestimation de la concentration et ne devrait pas être effectuée sans raisonnement. De plus, la concentration devrait tout de même être vérifiée ultérieurement ce qui augmenterait encore le nombre de prélèvements.

Chez le nouveau-né, la filtration glomérulaire est encore très limitée à la naissance, mais augmente constamment durant les premiers mois de vie. L'augmentation de la GFR est surtout importante durant la première semaine de vie, ceci indépendamment de l'âge gestationnel. Pour cette raison, en cas de traitement prolongé, un deuxième contrôle quelques jours après le début du traitement permet d'adapter l'intervalle en fonction de l'élimination croissante. Au total, 15 dosages résiduels ont été effectués en plus du taux initial. Parmi ces taux, 8 sont peu utiles car ils ont été fait moins de 48 heures après un résiduel inférieur à 15 mg/L, sans autre raison identifiable (comme p.ex. une diminution de la clairance).

En résumé, sur les 104 prélèvements, 57 ont potentiellement été fait inutilement, soit 55% (26 prélèvements pour la concentration pic, 14 pour des contrôles itératifs, 8 pour les taux avant l'état d'équilibre, 8 prélèvements supplémentaires, 1 prélèvement à volume insuffisant pour l'analyse). Il faut tout de même noter que ce calcul est biaisé par la nature rétrospective de l'étude.
Au cours de 4 traitements sur 41 (10%), aucun contrôle supplémentaire n'a été fait durant les 10 à 11.5 jours de traitement après le premier contrôle. Dans ces cas-là, un nouveau contrôle de la concentration aurait éventuellement pu être utile.

Les changements posologiques effectués par les médecins en fonction des concentrations mesurées semblent confirmer une confusion entre la gentamicine et la vancomycine : alors que les taux résí-

duels infrathérapeutiques n'ont quasiment jamais motivé une augmentation de la dose ou une diminution de l'intervalle, les taux suprathérapeutiques ont presque toujours motivé une adaptation. Comme la limite supérieure proposée par le laboratoire pour le résiduel était de 10 mg/L, les actions entreprises ne peuvent pas être critiquées; cependant, afin d'éviter un nombre de changements importants pouvant augmenter le risque d'erreur et induisant potentiellement de nouveaux prélèvements inutiles, la nécessité des changements suite à des concentrations résiduels inférieures à 15 mg/L est discutable.

En résumé, le TDM de la vancomycine se caractérise par un nombre importants de prélèvements inutiles, un nombre de dosage important avant l'état d'équilibre et la non prise en compte des concentrations résiduelles infrathérapeutiques.

7.7.3 Phénobarbital

Le nombre de patients qui ont reçu un traitement par le phénobarbital est très faible. Il était alors difficile de tirer des conclusions de cette analyse. En regardant les diagnostics, le phénobarbital est effectivement utilisé en première ligne pour le traitement des convulsions néonatales d'origines diverses et non pour le sevrage des opiacés ou d'autres indications (cf. chapitre 2.5.2).

Le traitement a généralement été débuté avec une DC. Le moment du premier dosage était très variable, soit après la DC, soit après la première ou la deuxième DE. L'état d'équilibre ne peut pas réellement être atteint durant la période néonatale (cf. chapitre 2.5.2) et un contrôle de la concentration avant est justifié surtout après l'administration d'une DC. Le meilleur moment pour ce dosage n'est pas défini dans littérature et la seule référence HUG propose le contrôle 48 heures après le début du traitement. Dans ce sens, le TDM du phénobarbital était alors très peu homogène.

Concernant les dosages supplémentaires, un second dosage a été effectué chez 4 patients après la 2ème dose, soit au maximum 48 heures plus tard. Au vu de la longue demi-vie du médicament, il est peu probable que ce second dosage apporte une information supplémentaire. Comme dans le cas des antibiotiques, des contrôles itératifs ont été observés, mais uniquement chez un patient ; ce sont alors surtout les dosages supplémentaires (7/9) qui étaient d'une utilité discutable.
Concernant le moment du dosage par rapport à l'intervalle, un taux a été mesuré chez le patient n°7 une heure après l'administration ; le résultat était probablement faussé puisque la phase de distribution n'était pas encore terminée.

7.7.4 Aspect procéduraux

Pendant l'observation du processus (chapitre 5), il a été constaté que le volume minimal demandé par le laboratoire (0.5 mL) n'était souvent pas respecté par les soignants effectuant les prélèvements et que le volume moyen prélevé n'était que de 0.37 mL. Ainsi, on pouvait s'attendre à un nombre impor-

tant de prélèvements non analysables. Pourtant, sur 339 dosages effectués pour la gentamicine, la vancomycine et le phénobarbital, seuls sept échantillons (2%) n'était pas analysables.
Le volume de prélèvement n'était pas systématiquement enregistré dans Clinisoft©. L'évaluation de la quantité de sang prélevée pour le TDM n'a pu alors se faire que par estimation avec le volume moyen observé sur un échantillon de 20 prélèvements, qui était de 0.37 mL. Comme 88% des traitements par la vancomycine étaient combinés à des traitements par la gentamicine, le nombre total de prélèvement effectués pour ces deux médicaments a été calculé : en moyenne 3.1 ± 3.9 prélèvements ont été faits par nouveau-né (marge : 0 à 23 prélèvements). En supposant un volume de 0.37 mL par prélèvement, 1.1 ± 1.3 mL de sang ont été prélevés par enfant pour le TDM de la vancomycine et de la gentamicine (intervalle : 0 – 9 mL). En supposant un volume de sang de 80 mL/kg, ce volume représente en moyenne 1.2 ± 2.2% du volume sanguin du nouveau-né (0 – 17.7%). Le volume moyen paraît peut-être petit, et se distribue sur plusieurs jours, mais il est cumulé au volume de sang prélevé pour tous les autres examens (p.ex. hémoculture, FSC, CRP). La valeur maximale dépasse le volume relatif au poids qui est prélevé chez un adulte pour un don de sang. De plus, les nouveau-nés dont l'état clinique est plus sévère subissent souvent plus d'examens que ceux qui vont mieux.

La fiabilité des informations par rapport au dosage (pic ou résiduel) et l'heure du prélèvement étaient d'autre aspects intéressants. Pour seulement 9 dosages sur 339 (3%), la déclaration du type de dosage a dû être corrigée. Lors de l'analyse des données, on a constaté que dans seulement 19 fiches de demande d'analyse (6%), l'heure du prélèvement était fausse de manière certaine, soit parce qu'il s'agissait d'une duplication d'une demande préalable, soit parce que l'heure ne correspondait pas du tout à la chronologie des autres données. Durant les observations sur le terrain, l'heure notée du prélèvement pour le résiduel n'était pas exacte, à cause du planning non standardisé des actes infirmiers, mais se situait toutefois dans les alentours de l'heure réelle. On peut dès lors conclure que même si l'information de la fiche d'analyse concernant l'heure de prélèvement n'est pas exacte, elle est suffisamment proche de l'heure réelle, d'autant plus si les paramètres pharmacocinétiques individuels n'ont pas besoin d'être calculés.

Pour obtenir un véritable taux résiduel, le prélèvement devrait être effectué juste avant l'administration de la dose suivante. Comme ceci pose un certain nombre de problèmes sur le plan organisationnel, il est souvent recommandé de mesurer le taux résiduel 15 à 30 minutes avant la dose suivante. Les médecins à l'USI et en NEONAT souhaitent en général connaître le résultat du dosage avant de poursuivre le traitement. Ce souhait et la recommandation d'effectuer le dosage juste avant la dose suivante entraînent souvent un décalage de l'intervalle de plus de 60 minutes. Non seulement ce décalage est lié au délai pour obtenir le résultat, qui est de 86 ± 48 minutes en moyenne, mais encore le médicament n'est pas toujours administré au moment où le résultat a été transféré à l'unité, comme le montre la comparaison des décalages et des délais pour obtenir le résultat.
Dans ce contexte, il semblerait raisonnable de recommander d'effectuer le dosage une heure avant l'heure planifiée pour la dose suivante, ce qui permettrait de réduire le décalage dans l'intervalle et le risque de descendre ou de rester trop longtemps en-dessous des concentrations antimicrobiennes.

7.7.5 Limitations

Cette étude est limitée par sa nature rétrospective ; elle se base donc sur la fiabilité des données enregistrées. De plus, certaines hypothèses ont du être faites sur un petit nombre de données aberrantes et dans l'interprétation de certains aspects du processus (p.ex. si le rendement du résultat d'un taux résiduel a été attendu). Néanmoins, l'observation d'un nombre de prélèvements de manière prospective (cf. chapitre 5), ainsi que le regroupement de données de différents sources d'information (Clinisoft© et Unilab©) pour la reconstruction de la chronologie du traitement permet de dire que les données de cette étude présentaient une fiabilité suffisante pour répondre aux objectifs fixés. Le nombre de données aberrantes était faible, et – à l'exception du phénobarbital – la taille de l'échantillon était assez grande. Les données peuvent dès lors être considérées comme étant suffisamment robustes pour permettre du supporter les conclusions tirées.

Un autre problème d'une étude rétrospective est le fait que l'information sur l'état clinique du patient ne peut jamais être aussi exhaustive que dans une étude prospective (p.ex. une PCA justifiant la prolongation de l'intervalle d'administration). Ceci limite les conclusions surtout au niveau de l'interprétation des pratiques observées, p.ex. l'indication d'un TDM avant l'état d'équilibre. L'exploration du raisonnement et des décisions autour du TDM par un questionnaire soumis aux médecins durant la période de l'étude (cf. chapitre 6) permettent de limiter ce problème . Avec les résultats de la bactériologie, la diurèse journalière et la créatinine ainsi que le diagnostique de l'entrée, les informations importantes pour analyser le traitement par le phénobarbital, la vancomycine et la gentamicine étaient disponibles, ce qui limite le biais potentiel dans l'interprétation du TDM effectué par les médecins et permet de donner un bon degré de confiance aux conclusions faites par rapport aux pratiques du TDM.

7.8 Conclusion

Cette étude rétrospective a montré une grande hétérogénéité des pratiques en matière de TDM et – dans le cas de la gentamicine – aussi de prescription. Ainsi, plus de 60% des traitements n'ont pas été prescrits en utilisant les protocoles standards implémentés dans Clinisoft©. Dans 56% des cas, le schéma choisi correspondait à un schéma EID. Avec ce schéma, moins de concentrations supérieures à 2 mg/L étaient observées, comme décrit dans la littérature. Ce type de traitement demandait également moins de dosages. Sur la base des résultats de cette étude et des données de la littérature, un changement des recommandations posologiques pourrait être proposé afin d'instaurer un traitement EID chez tous les nouveau-nés sous gentamicine. Il serait néanmoins important de rappeler aux médecins que l'EID signifierait l'utilisation d'intervalles supérieurs à 24 heures pour les prématurés, intervalle respecté seulement chez 50% des nouveau-nés nécessitant un intervalle de plus de 24 heures.

Pour la vancomycine, le traitement est plus standardisé, les propositions HUG étant suivies dans la grande majorité des cas.

Le TDM de la gentamicine et de la vancomycine est caractérisé par quatre observations principales : une grande hétérogénéité par rapport au dosage du taux pic, un nombre de prélèvements élevés dont une partie peut être considérée comme inutile, une non prise en compte de taux infrathérapeutiques et de nombreux prélèvements faits avant l'état d'équilibre.
Dans le cas de la gentamicine, le taux pic a été mesuré dans 50% des traitements MDD et 12% des traitements EID ; dans le cas de la vancomycine, il a été mesuré dans 51% des traitements. Les prélèvements faits pour mesurer le taux pic de la vancomycine peuvent être considérés comme inutiles. L'autre problème qui a conduit à ce grand nombre de prélèvements est l'utilisation exagérée du TDM. Le TDM semble avoir été sollicité en première ligne pour éviter des concentrations supérieures à la marge thérapeutique donnée afin d'éviter des effets indésirables. En présence de concentration résiduelle trop élevée, des contrôles itératifs étaient faits jusqu'à ce que la concentration soit descendue en-dessous de la limite supérieure, pour la gentamicine comme pour la vancomycine. En revanche, en présence de concentrations infrathérapeutiques, le schéma posologique n'était que rarement adapté (33% des cas pour la gentamicine, 14% des cas pour la vancomycine).
Il est parfois souhaitable de mesurer la concentration sérique du médicament avant l'état d'équilibre. A cause de la nature rétrospective de cette étude, il n'est pas possible de savoir s'il y avait effectivement une indication clinique à effectuer un dosage avant l'état d'équilibre dans tous les cas observés. Une raison à ces dosages précoces n'a pu être identifiée que rarement et, vu leur nombre important, cette pratique reflète probablement plutôt une attitude générale des médecins due à une faible standardisation du TDM en routine.

En résumé, beaucoup de problèmes existent autour de la prescription du TDM, de l'interprétation des résultats et de l'adaptation en fonction du taux. Cela souligne la nécessité de disposer d'informations internes complètes avec des instructions claires, quant à l'indication d'un TDM, les taux à mesurer et les moments de prélèvement. Pour l'interprétation et l'adaptation, différentes possibilités existent, allant d'instructions destinées aux médecins jusqu'à l'intervention d'une unité ou d'un consultant TDM.

8 Optimisation du TDM chez les nouveau-nés dans les unités néonatologie et soins intensifs de pédiatrie

8.1 Introduction et objectif

Dans les premières étapes de ce projet, un état de lieu détaillé sur le TDM chez les nouveau-nés aux HUG a été effectué. La gentamicine et la vancomycine étaient les deux substances pour lesquels la plus grande partie des demandes d'analyse a été faite (89%). Il a été constaté que le traitement par la gentamicine était peu standardisé et caractérisé par l'utilisation de schémas posologiques très différents. Le TDM de la gentamicine et de la vancomycine était très hétérogène et semblait surtout être effectué pour éviter des concentrations résiduelles supérieures à la marge thérapeutique. Pour les deux substances, l'intervalle était prolongé dès que les concentrations dépassaient la limite supérieure de la marge thérapeutique fournie par le laboratoire et le nouvel intervalle était souvent identifié à travers des dosages réitérés. Cette pratique a contribué à un nombre total de prélèvements très élevé, dont une partie importante n'était pas nécessaire. L'attitude des médecins concernant la mesure de la concentration pic de la gentamicine était incohérente en regard des connaissances sur l'effet antibactérien de cette molécule et des recommandations de Clinisoft©.
Les problèmes liés au processus étaient moins importants.
Pour cette raison, il semblait pertinent d'établir des recommandations claires par rapport à l'administration et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine, puisque les informations internes existantes n'étaient apparemment pas suffisantes.
Par rapport au phénobarbital, le nombre de nouveau-nés traités par ce médicament était trop petit pour pouvoir en tirer des conclusions. De plus, les données de la littérature par rapport aux antiépileptiques (traitement et TDM) dans l'indication des convulsions néonatales sont très lacunaires. Pour cette raison, des mesures d'optimisation n'ont pas pu être proposées.

L'objectif de cette partie du travail était d'élaborer des recommandations internes sur l'administration et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine, de les mettre en place et d'harmoniser les informations en matière de TDM dans les différentes sources d'informations (informatique et non informatique). Les documents élaborés ont été évalués en termes de clarté et d'utilité par leurs utilisateurs.

8.2 Méthode

8.2.1 Elaboration des nouvelles recommandations

Un groupe de travail a été formé, composé de deux médecins adjoints du service de pédiatrie générale, spécialisés en maladies infectieuses, un chef de clinique de l'USI et un pharmacien. Le groupe s'est réuni deux fois. Trois médecins internes ont également participé soit lors de la première, soit lors de la seconde réunion.

Lors de la première réunion, les résultats principaux de l'étude rétrospective ont été discuté et les lignes directrices des nouvelles recommandations ont été formulées. Sur la base de cette discussion, une première version des recommandations a été élaborée par le pharmacien.
Lors de la seconde réunion, le projet de nouvelles recommandations a été présenté et adapté. Cette seconde version a été envoyée par e-mail au groupe de travail pour révision et validation. Ensuite, les documents ont été soumis aux médecins responsables d'unité de la NEONAT et de l'USI, au médecin-chef du service de néonatologie et des soins intensifs de pédiatrie et au médecin adjoint agrégé du service de pharmacologie et toxicologie cliniques des HUG.
Les recommandations ont été élaborées sous la forme d'un document pour le « cahier de l'interne en pédiatrie » et de carte de poche.
Pour répondre à un souhait interne, des recommandations pour des enfants plus grands ainsi que pour l'amikacine ont été inclues dans les nouveaux documents.

8.2.2 Mise en place des nouvelles recommandations

Trois stratégies ont été suivies pour la mise en place des nouvelles recommandations :

1. information au personnel médico-soignant lors des colloques de formation continue et des colloques internes ;
2. implémentation des nouvelles recommandations dans Clinisoft© et PresCo© ainsi que dans Unilab© et le RPA, en collaboration avec les responsables spécifiques ;
3. harmonisation des différents documents et sources d'informations (cf. tableau 5.2, p. 72) par rapport à l'administration et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine.

8.2.3 Enquête de satisfaction

Une enquête de satisfaction a été envoyée par e-mail trois semaines après la première présentation des nouvelles recommandations aux 24 médecins internes et chefs de clinique des unités de NEONAT et USI. Le questionnaire se trouve en annexe 8.
Les réponses aux questions sur le degré de satisfaction ont été converties de ☹☺ en chiffres (moyenne sur les réponses effectives).

☹☹ = 2 ☹ = 4 ☺ = 6 ☺☺ = 8

Les questions proposant des réponses à choix (un seul choix ou choix multiples) ont été comptabilisées en % par rapport au total des réponses obtenues.

8.3 Résultats

8.3.1 Elaboration des nouvelles recommandations

Pour la **gentamicine**, les lignes directrices définies par le groupe de travail étaient :

1. Passage à un schéma EID pour les nouveau-nés et prématurés. Le schéma de posologie proposé s'est basé sur le Neofax [82], mais a été légèrement simplifié au niveau de la dose (proposition d'une dose entre 4 et 5 mg/kg pour tous les enfants de plus de 29 semaines de gestation).
2. Effectuer un TDM si le traitement est poursuivi durant plus de 2 jours.
3. Dosage du taux résiduel habituellement avant la 3ème dose.
4. Taux résiduel ciblé ≈ 1 mg/L.
5. Augmentation de l'intervalle de 12 heures en cas de concentration résiduelle de 2 - 3 mg/L, au maximum de 48 heures.
6. Contrôle itératif en cas de taux > 3 mg/L.
7. Suppression du dosage du taux pic *en routine*.
8. Indication pour le dosage de la concentration pic : œdèmes importants ou un état clinique accompagné par une augmentation du liquide extracellulaire (présence d'un « troisième secteur »), administration de doses < 4mg/kg, non réponse au traitement, estimation du temps de la demi-vie.
9. Marge ciblée pour le taux pic : 5 – 10 mg/L.

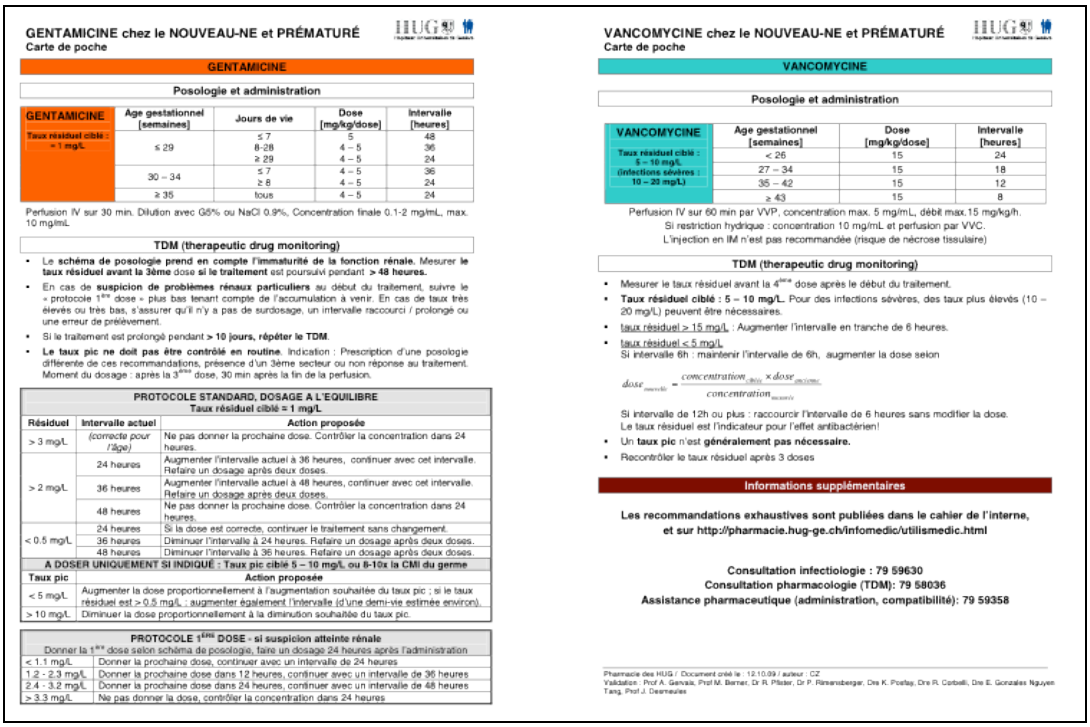
La nécessité d'attendre le résultat de la concentration résiduelle avant la poursuite du traitement a été discutée. La décision a été de ne pas prendre position sur ce point dans le document. Cependant, le prélèvement peut être effectué 60 minutes avant la prochaine dose afin d'éviter un décalage trop important de cette dernière. Il a aussi été décidé de proposer un protocole pour le TDM après la première dose dans le cas de suspicion de clairance rénale diminuée.
Le service de pharmacologie et toxicologie clinique des HUG s'est engagé à répondre aux demandes d'aide pour l'adaptation au besoin.

Pour la **vancomycine**, les lignes directrices définies par le groupe de travail étaient :

1. Maintien du schéma de posologie actuel ;
2. Maintien d'une marge thérapeutique de 5 – 10 mg/L pour le taux résiduel ; l'adaptation du traitement est recommandée dès que la concentration dépasse 15 mg/L.
3. Pour des infections sévères (p.ex. infections du SNC), la marge thérapeutique recommandée est de 10 – 20 mg/L.
4. Suppression du dosage de la concentration pic.
5. Dosage de la concentration résiduelle avant la 4ème dose.
6. Maintien de l'administration en dose intermittente comme mode d'administration de choix.

Deux documents ont été élaborés :

- Un document principal par substance destiné au « cahier de l'interne en pédiatrie » (cf. annexe 9) a été rédigé. Ces documents contiennent le schéma posologique proposé en fonction de l'âge de l'enfant et les recommandations sur le TDM (moment de dosage, adaptation en fonction de la posologie). De plus, il amène des éléments théoriques sur les molécules et le TDM.
- Comme le cahier de l'interne n'est pas toujours à portée de main, une carte de poche (A6, recto verso) reprenant les lignes directrices et les schémas posologiques et d'adaptation du traitement a été élaborée (figure 8.1).



GENTAMICINE chez le NOUVEAU-NE et PRÉMATURÉ
Carte de poche

GENTAMICINE

Posologie et administration

GENTAMICINE	Age gestationnel [semaines]	Jours de vie	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux résiduel ciblé : < 1 mg/L	≤ 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

Perfusion IV sur 30 min. Dilution avec G5% ou NaCl 0.9%, Concentration finale 0.1-2 mg/mL, max. 10 mg/mL

TDM (therapeutic drug monitoring)

- Le **schéma de posologie prend en compte l'immaturité de la fonction rénale.** Mesurer **le taux résiduel avant la 3ème** dose **si le traitement** est poursuivi pendant **> 48 heures.**
- En cas de **suspicion de problèmes rénaux particuliers** au début du traitement, suivre le « protocole 1ère dose » plus bas tenant compte de l'accumulation à venir. En cas de taux très élevés ou très bas, s'assurer qu'il n'y a pas de surdosage, un intervalle raccourci / prolongé ou une erreur de prélèvement.
- Si le traitement est prolongé pendant **> 10 jours, répéter le TDM**.
- **Le taux pic ne doit pas être contrôlé en routine.** Indication : Prescription d'une posologie différente de ces recommandations, présence d'un 3ème secteur ou non réponse au traitement. Moment du dosage : après la 3ème dose, 30 min après la fin de la perfusion.

PROTOCOLE STANDARD, DOSAGE A L'EQUILIBRE
Taux résiduel ciblé = 1 mg/L

Résiduel	Intervalle actuel	Action proposée
> 3 mg/L	(correcte 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 après deux doses.
	36 heures	Augmenter l'intervalle actuel à 48 heures, continuer avec cet intervalle. Refaire un dosage après deux doses.
	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 après deux doses.
	48 heures	Diminuer l'intervalle à 36 heures. Refaire un dosage après deux doses.

A DOSER UNIQUEMENT SI INDIQUÉ : 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 (d'une demi-vie estimée environ).
> 10 mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic.

PROTOCOLE 1ère DOSE - si suspicion atteinte rénale
Donner la 1ère 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

VANCOMYCINE chez le NOUVEAU-NE et PRÉMATURÉ
Carte de poche

VANCOMYCINE

Posologie et administration

VANCOMYCINE	Age gestationnel [semaines]	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux résiduel ciblé : 5 – 10 mg/L (infections sévères : 10 – 20 mg/L)	< 26	15	24
	27 – 34	15	18
	35 – 42	15	12
	≥ 43	15	8

Perfusion IV sur 60 min par VVP, concentration max. 5 mg/mL, débit max.15 mg/kg/h.
Si restriction hydrique : concentration 10 mg/mL et perfusion par VVC.
L'injection en IM n'est pas recommandée (risque de nécrose tissulaire)

TDM (therapeutic drug monitoring)

- Mesurer le taux résiduel avant la 4ème 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.
- taux résiduel > 15 mg/L : Augmenter l'intervalle en tranche de 6 heures.
- taux résiduel < 5 mg/L
  Si intervalle 6h : maintenir l'intervalle de 6h, augmenter la dose selon

$$dose_{nouvelle} = \frac{concentration_{désiré} \times dose_{ancienne}}{concentration_{mesurée}}$$

Si intervalle de 12h ou plus : raccourcir l'intervalle de 6 heures sans modifier la dose.
Le taux résiduel est l'indicateur pour l'effet antibactérien!
- Un **taux pic** n'est **généralement pas nécessaire.**
- Recontrôler le taux résiduel après 3 doses

Informations supplémentaires

Les recommandations exhaustives sont publiées dans le cahier de l'interne, et sur http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic.html

Consultation infectiologie : 79 59630
Consultation pharmacologie (TDM): 79 58036
Assistance pharmaceutique (administration, compatibilité): 79 59358

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

Figure 8.1 : Carte de poche avec le résumé sur les recommandations d'administration et sur le TDM de la vancomycine (recto, à droite) et la gentamicine (verso, à gauche).

8.3.2 Mise en place des nouvelles recommandations

Les nouvelles recommandations ont été présentées lors de colloques cliniques de formation continue. Les présentations orales (30 min et 15 min de questions) contenaient :

- un rappel des différences entre la gentamicine et la vancomycine au niveau de l'effet antibactérien et du TDM ;
- les concepts de base pour l'adaptation du traitement pour ces deux médicaments ;
- les lignes directrices des nouvelles recommandations.

Au total, trois colloques de formation continue ont été donnés dans le DEA (colloque de formation continue en néonatologie et soins intensifs de pédiatrie, colloque de formation continue de la chirurgie pédiatrique, colloque de formation continue en pédiatrie). Les soignants dans les unités NEONAT et USI ont été informés pendant leurs colloques internes (au total, trois colloques internes dans chaque

unité). L'objectif de ces colloques (5 – 10 min) était d'informer les infirmiers sur les changements par rapport à l'ancienne pratique et de donner des rappels sur le planning, le volume et la voie de prélèvement.
Les cartes de poches ont été distribuées pendant les colloques de formation ou directement en passant dans les bureaux des internes. Jusqu'à fin décembre 2009, tous les médecins des unités NEONAT et USI ainsi que ceux de l'unité de développement et de croissance ont reçu la carte de poche.
Les protocoles standards dans Clinisoft© ont été modifiés (figure 8.2)

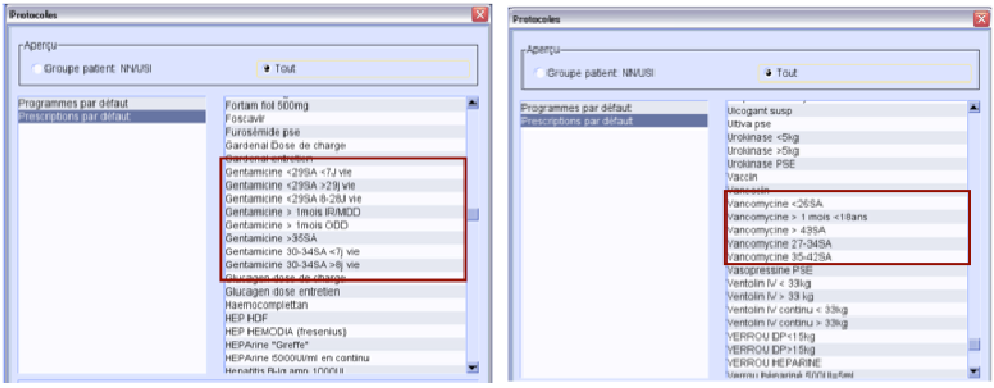


Figure 8.2 : Protocoles par défaut introduits dans Clinisoft© pour la gentamicine et la vancomycine

Afin de faciliter l'accès aux recommandations, un lien direct a été ajouté dans la base de données de Clinisoft©. Tous les médecins de l'USI et de la NEONAT ont été avertis par e-mail de la mise en production des nouveaux protocoles par défaut et du lien vers les recommandations. L'alerte rappelant le TDM lors de la prescription de la gentamicine a été maintenue mais adaptée (figure 8.3).
La graphique des taux versus dose (cf. figure 5.2, p. 71) a été supprimée.

L'adaptation de l'information dans PresCo© n'a pas encore été finalisée au moment de l'impression de ce document, le nouveau schéma de posologie de la gentamicine demandant une reprogrammation des doses et intervalles proposés par le logiciel. La programmation d'Unilab© avec la marge de référence en fonction de l'âge était en cours de modification au moment de l'impression de ce document. Il est prévu de rajouter un commentaire au résultat d'analyse chez les enfants renvoyant aux recommandations pour l'adaptation. Le document « Risque infectieux néonatal » a été adapté. Les informations dans le RPA ont été adaptées également. Une fois les dernière mises à jour effectuées, une information adaptée et cohérente sera à disposition des médecins dans les différentes sources d'information de l'institution.

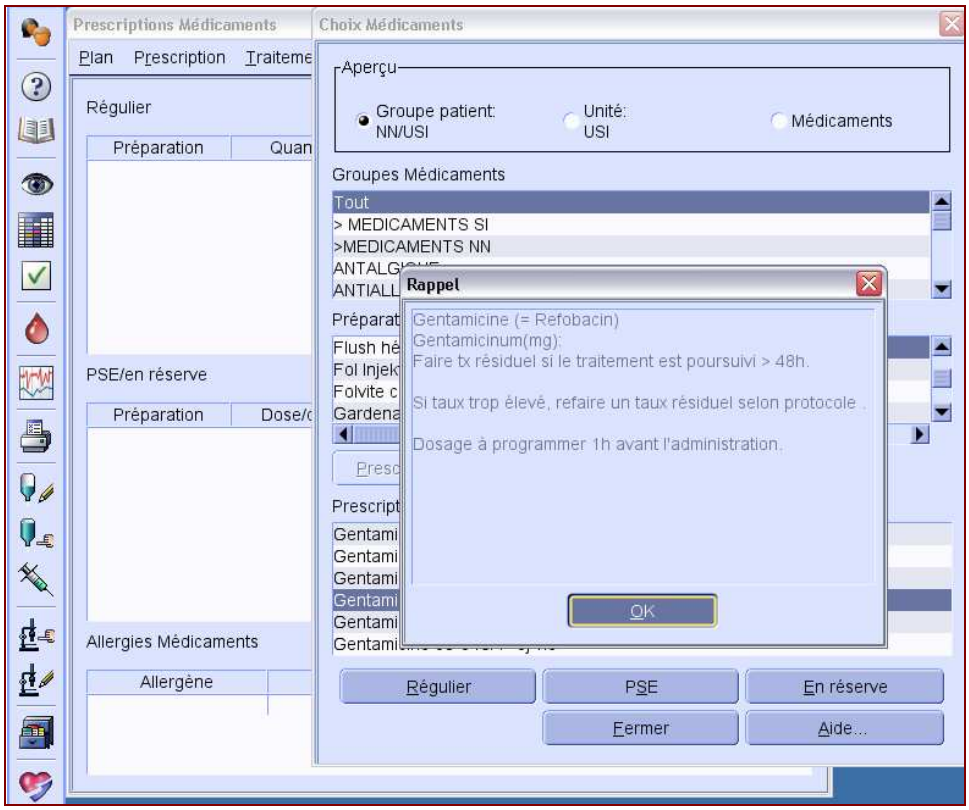


Figure 8.3 : Fenêtre d'alerte s'ouvrant au moment de la prescription de la gentamicine et lien vers les recommandations.

La petite icône en forme de tiroir (à gauche, 2ème icône depuis le bas) renvoie vers la base de données des unités de NEONAT et USI. Cette base de données contient dans 8 chapitres des informations sur les médicaments de réanimation, des liens intranet (p.ex. vers les documents de la pharmacie destinés à la pédiatrie et le cahier de l'interne), des modes d'emploi des appareils utilisés dans les deux unités, des protocoles de techniques de soins, de la douleur et de la dialyse et des guidelines internes. Les recommandations sur l'administration et le TDM de la vancomycine et de la gentamicine y ont été ajoutées. Cette base de données est une source d'information importante pour les médecins de ces deux unités.

8.3.3 Enquête de satisfaction

Au total 15 médecins sur 24 ont répondu (taux de réponse 62.5%, 10 médecins internes, 5 chefs de clinique), dont 8 de l'unité NEONAT et 7 de l'USI. Un chef de clinique a expliqué qu'il ne prescrivait plus d'antibiotiques et n'a donc pas répondu au questionnaire. Le fichier électronique envoyé par un médecin interne n'était pas ouvrable, et il n'était plus possible de le contacter avant l'impression de ce document. Au total, 13 questionnaires ont été analysés. Les résultats des questions de satisfaction sont résumés dans le tableau 8.1.

	satisfaction ☹☹	☹	☺	☺☺	pas lu	répon-ses	moyenne
Recommandations pour la vancomycine							
Nouveau-né : Le schéma posologique est-il clair ?	0	0	1	11	1	13	**7.8**
Enfant > 1 mois : Le schéma posologique est-il clair ?	0	0	1	7	5	13	**7.8**
Les instructions sur l'adaptation de la posologie en fonction du taux mesuré, sont-elles faciles à comprendre ?	0	0	3	9	1	13	**7.5**
- Correspondent-elles à vos besoins ?	0	0	4	7	1	12	**7.3**
Les informations supplémentaires (p.ex. données littérature, pharmacocinétique), sont-elles utiles pour vous ?	0	2	3	4	3	12	**6.4**
Recommandations pour la gentamicine							
Nouveau–né : Le schéma posologique standard est-il clair?	0	0	1	11	1	13	**7.8**
Enfant > 1 mois : Est-il facile de comprendre quelle posologie choisir ?	0	0	0	11	2	13	**8.0**
Les informations générales sur le TDM des aminosides (1er paragraphe) vous sont-elles utiles ?	0	1	2	8	1	12	**7.3**
Nouveau-né : le schéma d'adaptation de la posologie en fonction du taux mesuré est-il facile à comprendre?	0	0	4	8	1	13	**7.3**
- Correspond-il à vos besoins ?	0	0	4	8	1	13	**7.3**
Enfant > 1 mois : le schéma d'adaptation de la posologie en fonction du taux mesuré est-il facile à comprendre?	0	0	3	5	5	13	**7.3**
- Correspond-il à vos besoins ?	0	0	2	6	5	13	**7.5**
Les informations supplémentaires (p.ex. donnée littérature, pharmacocinétique) sont-elles utiles pour vous ?	0	2	1	7	3	13	**7.0**
Cartes de poche							
La carte de poche pour le nouveau-né est-elle facile à utiliser ?	0	0	2	10	1	13	**7.7**
- Correspond-elle à vos besoins ?	0	0	2	10	1	13	**7.7**
La carte de poche pour les enfants > 1 mois est-elle facile à utiliser ?	0	0	1	9	3	13	**7.8**
- Correspond-elle à vos besoins ?	0	0	1	9	3	13	**7.8**

Tableau 8.1 : Résultats de l'enquête de satisfaction sur les nouvelles recommandations

La colonne de droite montre le nombre moyen de points obtenu, calculé sur ceux qui ont lu la partie correspondante.

Cinquante-quatre pourcent des médecins (7/13) ont participé au colloque de NEONAT et USI pendant lequel les nouvelles recommandations ont été présentées pour la première fois. Depuis ce moment (= 5 semaines), tous les médecins ont déjà eu l'occasion d'appliquer au moins une partie des nouvelles recommandations, pour la prescription de

- la gentamicine chez un nouveau-né (100%)
- la vancomycine chez un nouveau-né (46.2%)
- la gentamicine ou l'amikacine chez un enfant de plus de 1 mois (7.7%)
- la vancomycine chez un enfant de plus de 1 mois (23.1%)

Aucun médecin n'a écrit de commentaire concernant des informations manquantes, sauf un, qui a déclaré qu'aucune information ne manquait. Aucun commentaire n'a été ajouté, sauf un (« bon travail, merci »). A la question « y a-t-il d'autres médicaments pour lesquels vous aimeriez avoir des recommandations au sujet du TDM » , seuls 5 sur 13 médecins (38.5%) ont répondu. La réponse était « non » dans tout les cas.

8.4 Discussion

Il a été constaté que les problèmes principaux du TDM de la gentamicine et de la vancomycine se situaient surtout dans les étapes 1 (gentamicine), 2, 7 et 8 du processus du TDM : la prescription du traitement, la prescription du TDM, l'interprétation et la décision thérapeutique (cf. figure 5.3, p. 73). Les problèmes se situaient donc au début et la fin du processus. La mise en place de recommandations claires est alors apparue comme importante pour standardiser la prescription de la dose et l'intervalle au début du traitement (gentamicine), ainsi que le TDM.

La littérature sur les deux types de schéma posologiques principaux de la gentamicine, l'EID et le MDD, a été discutée dans le chapitre 2.3.5. Elle est en faveur de l'EID grâce à la meilleure performance de ce dernier lorsqu'il s'agit d'obtenir des concentrations sériques dans la marge thérapeutique habituellement utilisée, et une néphrotoxicité possiblement plus faible [52, 53, 59]. L'étude rétrospective aux HUG (cf. chapitre 7) a également montré moins de taux supérieurs à 2 mg/L avec le schéma EID. Lorsque le schéma EID a été utilisé, un nombre plus faible de prélèvements a été nécessaire. Sur la base de la littérature et de ces résultats, il a été décidé de passer du schéma MDD au schéma EID dans les recommandations.

Le premier contrôle de la concentration résiduelle sera toujours recommandé avant la troisième dose et la mesure de la concentration pic sera réservée à des situations particulières, pour les raisons suivantes :

- Le schéma de posologie du Neofax [82], ou un schéma basé sur ce dernier, a été évalué par différents auteurs chez des prématurés et des nouveau-nés et a montré une bonne performance lorsqu'il s'agit d'atteindre des taux pic supérieurs à 5 mg/L [72, 84, 85]. Le dosage de la concentration pic n'est pas nécessaire en routine si une dose de 4 à 5 mg/kg est administrée [69].

- Une néphro- ou ototoxicité étant très rare pendant les traitements de courte durée (cf. chapitre 2.3.4), le TDM lors d'un traitement de moins de 2 jours n'est pas nécessaire.
- Une mesure avant l'état d'équilibre amène au risque de sous-estimer la concentration, puisque l'état d'équilibre n'est pas encore atteint.
- Le schéma EID prend en compte l'immaturité de la fonction rénale à la naissance avec un intervalle long. La mesure du taux résiduel reste conseillée pour l'évaluation de la fonction rénale si le traitement est poursuivi.

Ces deux recommandations devraient permettre de réduire le nombre de prélèvements voire d'éviter tout prélèvement pour les traitements de courte durée.

Le taux résiduel ciblé est d'environ 1 mg/L avec un schéma EID. Cependant, cela pourrait parfois nécessiter un intervalle de plus de 48 heures et pour cette raison un taux jusqu'à 2 mg/L est toléré.
Chez les nouveau-nés, l'estimation de la fonction rénale est difficile (cf. chapitre 2.2.1). Certaines situations ou conditions cliniques peuvent diminuer la filtration glomérulaire et la clairance de la gentamicine (p.ex. administration d'indométacine). Dans ces situations, une estimation de la clairance de la gentamicine peut être souhaitable déjà au début du traitement. Pour cette raison, il a été décidé de proposer un « protocole de première dose » qui renseignera sur le choix de l'intervalle en fonction du taux mesuré 24 heures après l'administration de la dose habituelle. Le protocole proposé a été repris du Neofax [82]. Il se base sur l'estimation de la concentration obtenue 24 heures après l'administration dans le cas d'un temps de demi-vie autour de 8 heures, 12 heures, 15 heures ou plus. Ce protocole être réservé aux cas de suspicion de problèmes rénaux particuliers.

Pour la vancomycine, les infectiologues ont décidé de garder une marge thérapeutique de 5 à 10 mg/L pour la concentration résiduelle en pédiatrie, compte tenu de la sensibilité des germes habituellement retrouvés chez les enfants aux HUG. Pour cette raison, une modification de la posologie n'a pas été nécessaire. Comme l'association entre la concentration résiduelle et la toxicité est faible (cf. chapitre 2.4.3), une concentration inférieure à 15 mg/L ne demandera pas d'adaptation du traitement. Ceci évitera des changements minimes et fréquents responsables de prélèvements supplémentaires et associés à un risque d'erreur d'administration, d'autant plus que durant la période néonatale la clairance de la vancomycine tend à augmenter avec l'augmentation de la GFR.
Au cours de l'année 2009, certains médecins du service de néonatologie et de soins intensifs de pédiatrie ont évoqué l'administration de vancomycine en perfusion continue. Ce mode d'administration est actuellement beaucoup discuté dans la littérature. Aux HUG, il est recommandé chez l'adulte en cas d'infection compliquée (p.ex. ostéomyélite) exigeant un traitement de longue durée et des concentrations minimales très élevés (15 – 25 mg/L) [155]. En néonatologie, la perfusion continue semble être répandue en France. Elle a été discutée au sein du groupe de travail, mais il a été décidé de maintenir l'administration en dose intermittente comme mode de choix. Cette décision était essentiellement basée sur le manque de littérature sur la perfusion continue chez le nouveau-né et l'enfant (cf. chapitre 2.4.4).

Concernant le TDM de la vancomycine, sur la base des données de la littérature (cf. chapitre 2.4.5), il a été recommandé de ne plus effectuer de dosage de la concentration pic. Il a été recommandé d'effectuer le contrôle de la concentration résiduelle avant la 4ème dose à cause de la longue demi-vie chez les nouveau-nés. Les recommandations par rapport au moment du dosage sont ainsi cohérentes avec celles de l'adulte aux HUG [155].
Les autres problèmes observés concernaient l'interprétation du résultat et l'action entreprise par les médecins en fonction du taux (étapes 7 et 8). Ces problèmes étaient apparemment liés à des connaissances manquantes ou erronées par rapport aux caractéristiques de la gentamicine et de la vancomycine au niveau pharmacodynamique et pharmacocinétique. Plusieurs possibilités pourraient améliorer les étapes 7 et 8 :

- la mise en place d'une unité TDM qui utilise de préférence une approche bayésienne (afin de réduire le nombre de prélèvements et mieux gérer les cas complexes par cette approche [8, 10]) ;
- la mise en place d'un logiciel basé sur la méthode de Sawchuk et Zaske ;
- la mise en place d'instructions sur l'adaptation du traitement, par exemple sous forme d'algorithme.

Une solution réalisable au sein du service de néonatologie et des soins intensifs de pédiatrie a été recherchée. La première possibilité demanderait un effort non négligeable en termes de personnel (disponibilité 24h/24h, personnel spécifiquement formé) et un logiciel spécifique. La mise en place d'une unité TDM ne présente pas une solution réalisable au niveau du service.
La seconde possibilité serait d'intégrer directement dans Clinisoft© un logiciel d'adaptation basé sur deux concentrations à l'équilibre et un modèle monocompartimental. Des instructions précises permettraient aux médecins de l'utiliser facilement. En effet, de tels logiciels, gratuits ou payants, existent pour Windows© (p.ex. le logiciel Datakinetics© de l'"American Society of Health-System Pharmacists"), MacOS X©, Palm® et iPhone®. Il est possible que certains médecins aux HUG utilisent déjà un tel logiciel. Néanmoins, l'utilisation de cette méthode exige deux concentrations, ce qui pose problème par rapport à l'effort entrepris pour diminuer le nombre de prélèvements, qui ne sont pas nécessaire ni pour la vancomycine ni pour la gentamicine (avec le schéma EID), comme discuté ci-dessus.
La troisième possibilité, qui consiste à mettre en place des instructions par rapport à l'adaptation de la posologie dans les documents de recommandations, est la solution qui a été retenue. Une évaluation ultérieure montrera si la mise en place de ces documents changera le comportement des médecins en matière de TDM.

L'évaluation du processus TDM a montré qu'il n'y avait pas de problèmes de surprélèvement par rapport au volume minimal demandé par le STM. En effet, le volume moyen était même inférieur au volume demandé, sans qu'il y ait eu beaucoup d'échantillons non analysables à cause d'une quantité insuffisante. En fait, le volume minimal demandé par le STM est passé de 0.25 mL en 2003 à 0.5 mL en 2007 [161]. Cette augmentation avait été motivée par la taille trop petite des échantillons pour refaire des analyses supplémentaires au besoin. Comme le document sur les volumes minimaux s'applique à toute la pédiatrie, il n'a pas été prévu de remodifier ce renseignement. Néanmoins, il a

été décidé de demander aux soignants des unités NEONAT et USI d'envoyer autant que possible un volume minimal de 0.3 mL et d'aviser le laboratoire en cas de volume significativement plus faible. Le prélèvement sur la voie d'administration n'était pas un problème, sauf exception, grâce à la possibilité de prises de sang capillaires ou par voie artérielle ombilicale. A l'exception d'un rappel pendant le colloque, ce problème n'a pas été discuté en profondeur. Comme discuté dans le chapitre 7, il a été proposé de prélever l'échantillon pour le taux résiduel 60 minutes avant la dose suivante afin d'éviter un décalage trop important dû au délai d'obtention du résultat.

L'enquête de satisfaction a montré que la plupart des médecins étaient très satisfait avec les recommandations et qu'elles sont jugées très utiles. Seules les informations supplémentaires n'étaient pas jugées très utiles mais par une minorité des médecins (2 sur 12). Bien que seuls quatre médecins aient répondu à la question s'il faudrait élaborer des recommandations TDM pour d'autres médicaments, il peut être conclu qu'il n'existe pas de tel besoin au sein de ces deux unités. Malgré plusieurs rappels, seul 63% des médecins ont participé à l'enquête (15 sur 24), ce qui limite les conclusions. Tous les médecins participants ont déjà appliqué au moins une fois les nouvelles recommandations en cinq semaines depuis la première présentation au cours d'une formation continue, bien que seul la moitié ait participé à celle-ci (les deux autres colloques de formation continue ayant eu lieu après la fin de cette enquête). On peut en conclure que l'implémentation a réussi, au moins à court terme.

8.5 Conclusions

Des recommandations sur l'administration et le TDM de la gentamicine et la vancomycine ont été développées par un groupe de travail constitué d'infectiologues, de médecins du service de néonatologie et de soins intensifs de pédiatrie et de pharmacien. Les recommandations ont été validées par les médecins responsables d'unité de la NEONAT et l'USI, le médecin adjoint agrégé du service de pharmacologie et toxicologie cliniques des HUG. Ces recommandations ont été implémentées dans les sources d'informations des médecins (Clinisoft©, PresCo©, Unilab©, RPA, « cahier de l'interne en pédiatrie ») sous la forme de liens (toutes les sources), de protocoles standards (logiciels de prescription) et de marges thérapeutiques adaptées à l'âge et au schéma de posologie choisis (Unilab©, RPA). Les sources d'informations ont alors été harmonisées et complétées par rapport aux informations sur le TDM. Les recommandations ont été présentées dans des colloques de formation continue. Des cartes de poche avec la posologie et les instructions par rapport au TDM ont été distribuées auprès tous les médecins du DEA. Les premières réactions montrent que des telles recommandations correspondent à un réel besoin et qu'elles sont jugées claires et utiles dans la pratique quotidienne. Une évaluation ultérieure (p.ex. 12 mois après l'implémentation) est nécessaire pour évaluer si la pratique de l'administration et du TDM de la gentamicine et de la vancomycine s'est améliorée.

9 Conclusions et perspectives

Ce travail a été motivé par l'hypothèse d'une absence d'approche standardisée par rapport au TDM chez les nouveau-nés hospitalisés dans le service de néonatologie et soins intensifs de pédiatrie. Ce travail a alors été consacré à un état des lieux détaillé, à la proposition et à l'implémentation de mesures d'optimisation. Il a été déterminé que les substances les plus importantes en matières de TDM chez les nouveau-nés étaient la gentamicine et la vancomycine et – dans une mesure moindre – le phénobarbital. Ces molécules représentaient presque la totalité des analyses de concentrations sériques médicamenteuses.

Les informations sur le TDM de ces substances mise à disposition dans les sources d'informations internes étaient peu exhaustives et parfois contradictoires. L'analyse du processus a montré que le surprélèvement par rapport au volume demandé par le laboratoire ne représente pas un problème, contrairement à ce qui est rapporté dans la littérature [159]. D'autres aspects du processus, comme la fiabilité des informations et le prélèvement sur la voie d'administration, ne présentaient pas non plus de problème majeur. Une évaluation du raisonnement des médecins autour du TDM de la gentamicine et de la vancomycine a montré que l'attitude concernant la mesure du taux pic de la gentamicine était incohérente avec la connaissance sur sa corrélation avec l'effet antibactérien. La plupart des médecins ont supposé qu'il y avait la même corrélation taux – effet pour les deux antibiotiques. Enfin, l'incertitude sur la fonction rénale des nouveau-nés a été identifiée comme une motivation principale pour faire un dosage avant l'état d'équilibre.

Une étude rétrospective sur douze mois a finalement confirmé une grande hétérogénéité du TDM. La mesure du taux n'était pas faite systématiquement dans le cas de la gentamicine (< 50% de tous les traitements), et dans la moitié des cas de traitement par la vancomycine. Beaucoup de prélèvements ont été demandés avant que l'état d'équilibre soit atteint.

Le TDM de la gentamicine et la vancomycine était caractérisé par un nombre très élevé de prélèvements, causé partiellement par la gestion du TDM par les médecins. Celui-ci semble avoir été utilisé en première ligne pour éviter des concentrations supérieures à la marge thérapeutique donnée ; en présence de concentration résiduelle trop élevée, des contrôles itératifs étaient faits jusqu'à ce que la concentration fût descendue en dessous de la limite supérieure. En revanche, des concentrations infrathérapeutiques étaient souvent ignorées.

Dans le cas de la gentamicine, une hétérogénéité par rapport à la prescription a aussi été observée, avec deux schémas principaux, le MDD et l'EID. L'EID a produit des taux résiduels plus bas que le MDD et moins de taux résiduels supérieurs à la limite, comme décrit dans la littérature [52, 53, 59].

Cette étude a montré que les problèmes observés se situaient surtout au début du processus - la prescription du médicament et du TDM - et à la fin du processus, l'interprétation et l'adaptation du traitement au besoin. Ces problèmes sont favorisés par le manque d'informations et instructions internes, ou à l'incohérence de ces informations, et à un manque de connaissances sur le TDM de ces substances.

Pour ces raisons, des recommandations précises sur l'administration et le TDM de la gentamicine et de la vancomycine ont été élaborées par un groupe de travail interdisciplinaire. Elles contiennent à la fois la posologie à choisir en fonction de l'AG et l'APN, des instructions sur le TDM et l'adaptation du traitement en fonction du résultat et des informations complémentaires sur les molécules et leur TDM. Ces recommandations ont été publiées dans le « cahier de l'interne en pédiatrie » et le site internet de la pharmacie. Toutes les autres sources d'informations dirigent désormais les médecins vers ces deux bases de données. Le schéma de posologie a été intégré dans les protocoles par défaut de Clinisoft©. Les informations sur le TDM ont été harmonisées pour enlever toute contradiction et incohérence. L'implémentation des nouvelles recommandations n'est pas encore terminée au moment de l'impression de ce travail. Une étape importante, la programmation des valeurs de référence dans Unilab© n'est pas encore achevée, tout comme la programmation du schéma de posologie et l'adaptation des informations dans PresCo©.

Enfin, les recommandations ont été présentées lors de trois colloques de formation continue et des cartes de poches les résumant ont été distribuées.

Afin de garantir une continuité, une présentation des recommandations et un rappel sur la base du TDM peut être integrés dans la journée d'introduction des nouveaux internes du service de néonatologie et soins intensifs de pédiatrie, qui a lieu une fois par année. Ceci peut être intégré dans l'intervention de la pharmacie.

La mise à disposition des informations et instruction sur le TDM est une mesure simple. Une évaluation approfondie devra ultérieurement estimer l'impact sur la standardisation de la prescription et du TDM, en particulier sur le nombre de prélèvements, et analyser si d'autres mesures sont nécessaires.

Une telle évaluation pourrait se faire à travers des indicateurs. Trois indicateurs principaux peuvent être proposés pour évaluer la diminution de prélèvements :

1. Le nombre d'enfants sans TDM par rapport à tous les enfants ayant reçu la substance :

   Cet indicateur permettrait surtout d'évaluer si les lignes directrices par rapport à l'indication du TDM (en cas de traitement de plus de 48 heures) et le moment de prélèvement (avant la troisième dose) sont suivies. Dans l'étude actuelle, cet indicateur était à 12%. En regard de la durée médiane de traitement, il devrait s'approcher de 50%. Un pourcentage faible indiquerait une utilisation excessive du protocole de première dose.

   Dans le cas de la vancomycine, cet indicateur était à 15%. Comme la majorité des traitements durent plusieurs jours, il n'est pas attendu que celui-ci augmente.

2. Le nombre d'enfants ayant plus d'un prélèvement par rapport au total des enfants ayant reçu la substance :

   Cet indicateur permettrait d'évaluer l'importance des dosages supplémentaires, essentiellement des contrôles itératifs. Pour la gentamicine, il était à 64% (cf. figure 7.4, p. 101). Au regard de la durée des traitements, du nombre de taux résiduels trop élevés et du nombre d'enfants ayant plus d'un traitement, on pourrait alors s'attendre à une diminution aux environs de 30%.

Dans le cas de la vancomycine, cet indicateur est à 70%. Au regard de la durée des traitements, du nombre de taux résiduels trop élevés et du nombre d'enfants ayant plus d'un traitement, on pourrait alors s'attendre à une diminution aux environs de 50%.

3. Le nombre de taux pic par rapport à la totalité des prélèvements :

   Dans le cas de la gentamicine, la mesure du taux pic est réservée à des situations particulières comme la prescription d'une dose < 4 mg/kg, la non réponse au traitement ou des oedèmes importants. Dans cette étude cet indicateur était à 10% pour les traitements selon un schéma EID. Il est difficile d'estimer pour combien des nouveau-nés ceci pourrait être le cas mais ces indications devraient être rares. Dans le cas de la vancomycine, cet indicateur était à 25% mais il doit atteindre 0%.

Une évaluation de l'adaptation du traitement n'est pas possible avec un simple indicateur, le nombre important d'OM non exécute ou répétitifs ne permettant pas son utilisation comme indicateur.
Afin d'évaluer l'utilisation du schéma EID dans le cas de la gentamicine, l'intervalle est l'indicateur le plus simple à suivre. Il devrait être supérieur ou égal à 24 heures dans tous les cas.
Au besoin, cette évaluation peut être combinée à une enquête examinant p.ex. l'utilisation des protocoles par défaut dans le cas de la gentamicine.

Enfin, vu les difficultés constatées lors de l'utilisation du TDM chez les nouveau-nés, il serait intéressant d'évaluer le TDM dans d'autres groupes de patients. Pour les enfants de plus d'un mois, des recommandations ont déjà été mises en place ; il serait intéressant d'évaluer leur impact et applicabilité, surtout en regard de l'applicabilité pour les cas nécessitant un traitement MDD. D'autre part, un projet sur le TDM des aminoglycosides et de la vancomycine chez les adultes, motivé par les résultats de ce travail, est en train d'être élaboré et devrait être réalisé en 2010.

10 Références

1. Balant L, Meyer J. Le cube pharmacocinétique. 1.1 ed: ASTRAL.

2. Widmer N, Csajka C, Werner D, Grouzmann E, Decosterd LA, Eap CB, et al. [Principles of therapeutic drug monitoring]. Rev Med Suisse. 2008 Jul 16;4(165):1644-8.

3. Soldin OP, Soldin SJ. Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. Ther Drug Monit. 2002 Feb;24(1):1-8.

4. Evans WE. General Principles of Clinical Pharmacokinetics. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 3-7.

5. Widmer N, Werner D, Grouzmann E, Eap CB, Marchetti O, Fayet A, et al. [Therapeutic drug monitoring: clinical practice]. Rev Med Suisse. 2008 Jul 16;4(165):1649-50, 52-60.

6. Rodman JH, D'Argenio DZ, Peck CC. Analysis of pharmacokinetic data for individualisation of dosage regimens. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 40-59.

7. Winter ME, Tozer TN. Phenytoin. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 463-90.

8. Tod MM, Padoin C, Petitjean O. Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring: simple or complex pharmacokinetic methods? Clin Pharmacokinet. 2001;40(11):803-14.

9. Sawchuk RJ, Zaske DE, Cipolle RJ, Wargin WA, Strate RG. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. Clin Pharmacol Ther. 1977 Mar;21(3):362-9.

10. Schentag JJ, Meagher AK, Jellife RW. Aminoglycosides. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 285-326.

11. Neef C, Touw DJ, Harteveld AR, Eerland JJ, Uges DR. Pitfalls in TDM of antibiotic drugs: analytical and modelling issues. Ther Drug Monit. 2006 Oct;28(5):686-9.

12. Barr JT, Schumacher GE. The total testing process applied to therapeutic drug monitoring In: Schumacher GE, editor. Therapeutic drug monitoring: Norwalk Appleton & Lang; 1195. p. 47-82.

13. Ensom MH, Davis GA, Cropp CD, Ensom RJ. Clinical pharmacokinetics in the 21st century. Does the evidence support definitive outcomes? Clin Pharmacokinet. 1998 Apr;34(4):265-79.

14. Dasgupta A. Usefulness of monitoring free (unbound) concentrations of therapeutic drugs in patient management. Clin Chim Acta. 2007 Feb;377(1-2):1-13.

15. MacKichan JJ. Influence of protein binding an d use of unbound (free) drug concentrations. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 82-120.

16. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, et al. Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008 Jul;49(7):1239-76.

17. Bates DW, Soldin SJ, Rainey PM, Micelli JN. Strategies for physician education in therapeutic drug monitoring. Clin Chem. 1998 Feb;44(2):401-7.

18. Vinks AA, Walson PD. Therapeutic Drug Monitoring. In: Yaffe SJ, Aranda JV, editors. Neonatal and pediatric pharmacology. 3 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 99-110.

19. Charpiat B, Breant V, Pivot-Dumarest C, Maire P, Jelliffe R. Prediction of future serum concentrations with Bayesian fitted pharmacokinetic models: results with data collected by nurses versus trained pharmacy residents. Ther Drug Monit. 1994 Apr;16(2):166-73.

20. de Hoog M, Mouton JW, Schoemaker RC, Verduin CM, van den Anker JN. Extended-interval dosing of tobramycin in neonates: implications for therapeutic drug monitoring. Clin Pharmacol Ther. 2002 May;71(5):349-58.

21. Lavit M, Houin G. Considérations pré-analytiques pour le dosage des médicaments. Revue Française des Laboratoires. 1999(317):83-7.

22. Mullangi R, Agrawal S, Srinivas NR. Measurement of xenobiotics in saliva: is saliva an attractive alternative matrix? Case studies and analytical perspectives. Biomed Chromatogr. 2009 Jan;23(1):3-25.

23. Hammett-Stabler CA, Johns T. Laboratory guidelines for monitoring of antimicrobial drugs. National Academy of Clinical Biochemistry. Clin Chem. 1998 May;44(5):1129-40.

24. Armstrong VW, Oellerich M. Critical evaluation of methods for therapeutic drug monitoring. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 30-9.

25. Crowley RK, Fitzpatrick F, Solanki D, FitzGerald S, Humphreys H, Smyth EG. Vancomycin administration: the impact of multidisciplinary interventions. J Clin Pathol. 2007 Oct;60(10):1155-9.

26. Allegaert K, Anderson BJ. Interindividual variability of aminoglycoside pharmacokinetics in preterm neonates at birth. Eur J Clin Pharmacol. 2006 Dec;62(12):1011-2.

27. Barr JT, Schumacher GE. Outcomes assessement of therapeutic drug monitoring: system and patient considerations. . In: Schumacher GE, editor. Therapeutic drug monitoring: Norwalk Appleton & Lang; 1995. p. 191-236.

28. van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. Ther Drug Monit. 1999 Feb;21(1):63-73.

29. Canas F, Tanasijevic MJ, Ma'luf N, Bates DW. Evaluating the appropriateness of digoxin level monitoring. Arch Intern Med. 1999 Feb 22;159(4):363-8.

30. Sidwell A, Barclay M, Begg E, Moore G. Digoxin therapeutic drug monitoring: an audit and review. N Z Med J. 2003 Dec 12;116(1187):U708 (abstract).

31. Mordasini MR, Krahenbuhl S, Schlienger RG. Appropriateness of digoxin level monitoring. Swiss Med Wkly. 2002 Sep 7;132(35-36):506-12.

32. Affolter N, Krahenbuhl S, Schlienger RG. Appropriateness of serum level determinations of antiepileptic drugs. Swiss Med Wkly. 2003 Nov 22;133(43-44):591-7.

33. Schoenenberger RA, Tanasijevic MJ, Jha A, Bates DW. Appropriateness of antiepileptic drug level monitoring. JAMA. 1995 Nov 22-29;274(20):1622-6 (abstract).

34. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit. 2005 Feb;27(1):10-7.

35. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update. EJHP Science. 2007;13(4):83-91.

36. Guideline on the investigation of medicinal products in the term and preterm neonate. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use; 2007.

37. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. BMJ. 2004 Sep 18;329(7467):675-8.

38. Maples HD, James LP, Stowe CD. Special pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in children. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 214-30.

39. Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet. 2006;45(11):1077-97.

40. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med. 2003 Sep 18;349(12):1157-67.

41. van den Anker JN. Renal function and excretion of drugs in the newborn. In: Yaffe SJ, Aranda JV, editors. Neonatal and pediatric pharmacology. 3 ed: Lipincott Williams & Wilkins; 2005. p. 172-86.

42. The Harriet Lane handbook. A manual for pediatric house officers. 18 ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2008.

43. Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. National Academy of CLinical Biochemistry. Clin Chem. 1997 Jan;43(1):222-7.

44. Hässig G, Adams M, Zwimpfer A, Schwab P. Les nouveau-nés dans les hôpitaux de Suisse en 2004. La prise en charge hospitalière des bébés nés à terme et des prématurés. Office fédéral de la statistique. 2007;2.

45. McGuire W, Clerihew L, Fowlie PW. Infection in the preterm infant. BMJ. 2004 Nov 27;329(7477):1277-80.

46. Weisman LE. Coagulase-negative staphylococcal disease: emerging therapies for the neonatal and pediatric patient. Curr Opin Infect Dis. 2004 Jun;17(3):237-41.

47. Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen. Leitlinien der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin AWMF-Leitlinien-Register Nr 024/008 AWMF online 2006.

48. Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet. 2009;48(2):71-88.

49. Gilbert DN. Aminoglycosides. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6 ed. Philadelphia: ELSEVIER 2005. p. Version online (http://www.mdconsult.com/das/book/body/127479216-2/0/1259/1.html?tocnode=51375605&fromURL=1.html, consulté le 23.03.2009).

50. Barclay ML, Begg EJ. Aminoglycoside adaptive resistance: importance for effective dosage regimens. Drugs. 2001;61(6):713-21.

51. De Hoog M, van den Anker JN. Aminoglycosides and glycopeptides. In: Yaffe SJ, Aranda JV, editors. Neonatal and pediatric pharmacology. 3 ed: Lipincott Williams & Wilkins; 2005. p. 377-401.

52. Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L, Wathne KO. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005 Jul;90(4):F294-300.

53. 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(1):CD005091.

54. García Díaz B. Farmacocinética poblacional de la gentamicina en neonatos. Memoria para optar al grado de Doctor en Farmacia. Madrid: Universidad complutense de Madrid; 2001.

55. Fanos V, Cataldi L. Antibacterial-induced nephrotoxicity in the newborn. Drug Saf. 1999 Mar;20(3):245-67.

56. Beauchamp D, Labrecque G. Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? Curr Opin Crit Care. 2001 Dec;7(6):401-8.

57. Giapros VI, Papadimitriou FK, Andronikou SK. Tubular disorders in low birth weight neonates after prolonged antibiotic treatment. Neonatology. 2007;91(2):140-4.

58. Chiruvolu A, Engle WD, Sendelbach D, Manning MD, Jackson GL. Serum calcium values in term and late-preterm neonates receiving gentamicin. Pediatr Nephrol. 2008 Apr;23(4):569-74.

59. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV, Ioannidis JP. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics. 2004 Jul;114(1):e111-8.

60. Rougier F, Ducher M, Maurin M, Corvaisier S, Claude D, Jelliffe R, et al. Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity: quantitative relationships. Clin Pharmacokinet. 2003;42(5):493-500.

61. Aronson J. Meyler's Side Effects of Drugs: Elsevier; 2006.

62. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. Toxicology. 2008 Jul 30;249(2-3):91-6.

63. Black FO, Pesznecker S, Stallings V. Permanent gentamicin vestibulotoxicity. Otol Neurotol. 2004 Jul;25(4):559-69.

64. Cristobal R, Oghalai JS. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008 Nov;93(6):F462-8.

65. de Hoog M, van Zanten BA, Hop WC, Overbosch E, Weisglas-Kuperus N, van den Anker JN. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. J Pediatr. 2003 Jan;142(1):41-6.

66. Robertson CM, Tyebkhan JM, Peliowski A, Etches PC, Cheung PY. Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure. Acta Paediatr. 2006 Feb;95(2):214-23.

67. Fligor BJ, Neault MW, Mullen CH, Feldman HA, Jones DT. Factors associated with sensorineural hearing loss among survivors of extracorporeal membrane oxygenation therapy. Pediatrics. 2005 Jun;115(6):1519-28.

68. Borradori C, Fawer CL, Buclin T, Calame A. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. Biol Neonate. 1997;71(1):1-10.

69. Neonatal formulary. Online comments. 4 ed. London: BMJ; 2003.

70. Darmstadt GL, Miller-Bell M, Batra M, Law P, Law K. Extended-interval dosing of gentamicin for treatment of neonatal sepsis in developed and developing countries. J Health Popul Nutr. 2008 Jun;26(2):163-82.

71. Garcia B, Barcia E, Perez F, Molina IT. Population pharmacokinetics of gentamicin in premature newborns. J Antimicrob Chemother. 2006 Aug;58(2):372-9.

72. Rastogi A, Agarwal G, Pyati S, Pildes RS. Comparison of two gentamicin dosing schedules in very low birth weight infants. Pediatr Infect Dis J. 2002 Mar;21(3):234-40.

73. Thingvoll ES, Guillet R, Caserta M, Dicenzo R. Observational trial of a 48-hour gentamicin dosing regimen derived from Monte Carlo simulations in infants born at less than 28 weeks' gestation. J Pediatr. 2008 Oct;153(4):530-4.

74. Isemann BT, Kotagal UR, Mashni SM, Luckhaupt EJ, Johnson CJ. Optimal gentamicin therapy in preterm neonates includes loading doses and early monitoring. Ther Drug Monit. 1996 Oct;18(5):549-55.

75. Semchuk W, Shevchuk YM, Sankaran K, Wallace SM. Prospective, randomized, controlled evaluation of a gentamicin loading dose in neonates. Biol Neonate. 1995;67(1):13-20.

76. Glover ML, Shaffer CL, Rubino CM, Cuthrell C, Schoening S, Cole E, et al. A multicenter evaluation of gentamicin therapy in the neonatal intensive care unit. Pharmacotherapy. 2001 Jan;21(1):7-10.

77. Semchuk W, Borgmann J, Bowman L. Determination of a gentamicin loading dose in neonates and infants. Ther Drug Monit. 1993 Feb;15(1):47-51.

78. Gal P, Ransom JL, Weaver RL. Gentamicin in neonates: the need for loading doses. Am J Perinatol. 1990 Jul;7(3):254-7.

79. Watterberg KL, Kelly HW, Angelus P, Backstrom C. The need for a loading dose of gentamicin in neonates. Ther Drug Monit. 1989;11(1):16-20.

80. Hansen A, Forbes P, Arnold A, O'Rourke E. Once-daily gentamicin dosing for the preterm and term newborn: proposal for a simple regimen that achieves target levels. J Perinatol. 2003 Dec;23(8):635-9.

81. British National Formulary for children. Online version. [cited 27.02.2009]; Available from: http://bnfc.org/bnfc/index.htm

82. Young T, Mangum B. Neofax 2007: a manual of drugs used in neonatal care. 20 ed. Raleigh: Acorn Publishing; 2007.

83. Shann F. Drug Doses. 14 ed: Intensive Care Unit, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria 3052, Australia; 2008.

84. Murphy JE. Prediction of gentamicin peak and trough concentrations from six extended-interval dosing protocols for neonates. Am J Health Syst Pharm. 2005 Apr 15;62(8):823-7.

85. Gonzàlez Santacruz M, Tarazona Fargueta JL, Ferrandis Rodríguez P, Tapia Collados C, Jiménez Cobo B. Comparación de dos pautas de desificación de gentamicina en el recién nacido. An Pediatr (Barc). 2008;68(6):581-8.

86. Berkovitch M, Goldman M, Silverman R, Chen-Levi Z, Greenberg R, Marcus O, et al. Therapeutic drug monitoring of once daily gentamicin in serum and saliva of children. Eur J Pediatr. 2000 Sep;159(9):697-8.

87. Spencer H, Kozlowska W, Davies JC, Webber P, Chadwick M, Kerr J, et al. Measurement of tobramycin and gentamicin in saliva is not suitable for therapeutic drug monitoring of patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2005 Sep;4(3):209.

88. Boodhan S, Maloney AM, Dupuis LL. Extent of agreement in gentamicin concentration between serum that is drawn peripherally and from central venous catheters. Pediatrics. 2006 Dec;118(6):e1650-6.

89. Bosso JA, Mead RA, Matsen JM, Chan GM, Gooch WM, 3rd. Agreement between capillary and arterial serum gentamicin concentrations in neonates. Pediatr Infect Dis. 1985 Mar-Apr;4(2):142-4 (abstract).

90. Lewis AS, Taylor G, Williams HO, Lewis MH. Comparison of venous and capillary blood sampling for the clinical determination of tobramycin serum concentrations. Br J Clin Pharmacol. 1985 Dec;20(6):597-601.

91. McBeth CL, McDonald RJ, Hodge MB. Antibiotic sampling from central venous catheters versus peripheral veins. Pediatr Nurs. 2004 May-Jun;30(3):200-2.

92. Henderson JL, Polk RE, Kline BJ. In vitro inactivation of gentamicin, tobramycin, and netilmicin by carbenicillin, azlocillin, or mezlocillin. Am J Hosp Pharm. 1981 Aug;38(8):1167-70.

93. Tindula RJ, Ambrose PJ, Harralson AF. Aminoglycoside inactivation by penicillins and cephalosporins and its impact on drug-level monitoring. Drug Intell Clin Pharm. 1983 Dec;17(12):906-8 (abstract).

94. Boyle EM, Brookes I, Nye K, Watkinson M, Riordan FA. "Random" gentamicin concentrations do not predict trough levels in neonates receiving once daily fixed dose regimens. BMC Pediatr. 2006;6:8.

95. Ho KK, Thiessen JJ, Bryson SM, Greenberg ML, Einarson TR, Leson CL. Challenges in comparing treatment outcome from a prospective with that of a retrospective study: assessing the merit of gentamicin therapeutic drug monitoring in pediatric oncology. Ther Drug Monit. 1994 Jun;16(3):238-47.

96. Burton ME, Ash CL, Hill DP, Jr., Handy T, Shepherd MD, Vasko MR. A controlled trial of the cost benefit of computerized bayesian aminoglycoside administration. Clin Pharmacol Ther. 1991 Jun;49(6):685-94.

97. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, Gould FK, Ridgway GL, Warren RE. Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the UK. J Antimicrob Chemother. 2006 Apr;57(4):589-608.

98. de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. Clin Pharmacokinet. 2004;43(7):417-40.

99. Moise-Broder PA. Vancomycine. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 328-40.

100. Rybak MJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S35-9.

101. AFSSAPS. Spectres d'activité antimicrobienne 2005.

102. Tenover FC, Moellering RC, Jr. The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2007 May 1;44(9):1208-15.

103. Stevens DL. The role of vancomycin in the treatment paradigm. Clin Infect Dis. 2006 Jan 1;42 Suppl 1:S51-7.

104. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. 2009 Jan 1;66(1):82-98.

105. Anderson BJ, Allegaert K, Van den Anker JN, Cossey V, Holford NH. Vancomycin pharmacokinetics in preterm neonates and the prediction of adult clearance. Br J Clin Pharmacol. 2007 Jan;63(1):75-84.

106. Machado JK, Feferbaum R, Kobayashi CE, Sanches C, Santos SR. Vancomycin pharmacokinetics in preterm infants. Clinics. 2007 Aug;62(4):405-10.

107. Reiter PD, Doron MW. Vancomycin cerebrospinal fluid concentrations after intravenous administration in premature infants. J Perinatol. 1996 Sep-Oct;16(5):331-5.

108. Allegaert K, Anderson BJ, van den Anker JN, Vanhaesebrouck S, de Zegher F. Renal drug clearance in preterm neonates: relation to prenatal growth. Ther Drug Monit. 2007 Jun;29(3):284-91.

109. Bhatt-Mehta V, Schumacher RE, Faix RG, Leady M, Brenner T. Lack of vancomycin-associated nephrotoxicity in newborn infants: a case-control study. Pediatrics. 1999 Apr;103(4):e48.

110. Miner LJ, Faix RG. Large vancomycin overdose in two premature infants with minimal toxicity. Am J Perinatol. 2004 Nov;21(8):433-8.

111. Linder N, Edwards R, MeClead R, Mortensen ME, Walson P, Koren G. Safety of vancomycin with or without gentamicin in neonates. Neonatal Netw. 1993 Dec;12(8):27-30.

112. Neonatology on the Web. Clinical Resources for Neonatology and Perinatology. [cited 16.02.2009]; Available from: http://www.neonatology.org/neo.medications.html

113. Plan O, Cambonie G, Barbotte E, Meyer P, Devine C, Milesi C, et al. Continuous-infusion vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008 Nov;93(6):F418-21.

114. Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF, Debillon T, Roze JC. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. Br J Clin Pharmacol. 1998 Aug;46(2):163-7.

115. Borderon JC, Laugier J, Chamboux C, Saliba E, Mathieu A. [Continuous infusion of vancomycin during the neonatal period]. Pathol Biol (Paris). 1994 May;42(5):525-9 (abstract).

116. Roberts JA, Lipman J, Blot S, Rello J. Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? Curr Opin Crit Care. 2008 Aug;14(4):390-6.

117. Rello J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Garnacho-Montero J, Munoz E, Sirgo G, et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant Staphylococcus aureus treated with glycopeptides. Crit Care Med. 2005 Sep;33(9):1983-7.

118. Tobin CM, Darville JM, Thomson AH, Sweeney G, Wilson JF, MacGowan AP, et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring: is there a consensus view? The results of a UK National External Quality

Assessment Scheme (UK NEQAS) for Antibiotic Assays questionnaire. J Antimicrob Chemother. 2002 Nov;50(5):713-8.

119. Miles MV, Li L, Lakkis H, Youngblood J, McGinnis P. Special considerations for monitoring vancomycin concentrations in pediatric patients. Ther Drug Monit. 1997 Jun;19(3):265-70.

120. Tan WH, Brown N, Kelsall AW, McClure RJ. Dose regimen for vancomycin not needing serum peak levels? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2002 Nov;87(3):F214-6.

121. Shackley F, Roberts P, Heath P, Bowler I, Saunders NJ. Trough-only monitoring of serum vancomycin concentrations in neonates. J Antimicrob Chemother. 1998 Jan;41(1):141-2.

122. Cunha BA, Mohan SS, Hamid N, McDermott BP, Daniels P. Cost-ineffectiveness of serum vancomycin levels. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Jul;26(7):509-11.

123. Welty TE, Copa AK. Impact of vancomycin therapeutic drug monitoring on patient care. Ann Pharmacother. 1994 Dec;28(12):1335-9.

124. Aguilar MJ, Lisart RF, Segura RT, Almiñana MA. Diseño y validación de un esquema de dosificación en neonatos prematuros. An Pediatr (Barc). 2008;68(2):117-23.

125. Crumby T, Rinehart E, Carby MC, Kuhl D, Talati AJ. Pharmacokinetic comparison of nomogram-based and individualized vancomycin regimens in neonates. Am J Health Syst Pharm. 2009 Jan 15;66(2):149-53.

126. Mariani-Kurkdjian P, Nebbad H, Aujard Y, Bingen E. Surveillance des taux sériques de vancomycine dans le traitement des infections a` staphylocoque en pédiatrie. Archives de Pédiatrie. 2008;15:1625-29.

127. Janoly-Dumenil A, Bleyzac N, Richard I, Bourgeois J, Constant H, Putet G, et al. Intérêt de l'individualisation des posologies de vancomycine par une méthode bayésienne dans un service de réanimation néonatale. Journal de Pharmacie Clinique. 2003;22(2):95-100.

128. Pons G, Treluyer JM, Dimet J, Merle Y. Potential benefit of Bayesian forecasting for therapeutic drug monitoring in neonates. Ther Drug Monit. 2002 Feb;24(1):9-14.

129. Glass HC, Wirrell E. Controversies in neonatal seizure management. J Child Neurol. 2009 May;24(5):591-9.

130. Booth D, Evans DJ. Anticonvulsants for neonates with seizures. Cochrane Database Syst Rev. 2004(4):CD004218.

131. Tutag Lehr V, Chugani HT, Aranda JV. Anticonvulsants. In: Yaffe SJ, Aranda JV, editors. Neonatal and pediatric pharmacology. 3 ed: Lipincott Williams & Wilkins; 2005. p. 504-19.

132. Whitelaw A, Odd D. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2007(4):CD001691.

133. Stevenson DK, Hintz SR, Wong RJ, Vreman HJ. Drugs for hyperbilirubinemia. In: Yaffe SJ, Aranda JV, editors. Neonatal and pediatric pharmacology. 3 ed: Lipincott Williams & Wilkins; 2005. p. 197-208.

134. Touw DJ, Graafland O, Cranendonk A, Vermeulen RJ, van Weissenbruch MM. Clinical pharmacokinetics of phenobarbital in neonates. Eur J Pharm Sci. 2000 Dec;12(2):111-6.

135. Painter MJ, Minnigh MB, Gaus L, Scher M, Brozanski B, Alvin J. Neonatal phenobarbital and phenytoin binding profiles. J Clin Pharmacol. 1994 Apr;34(4):312-7.

136. Tomson T, Dahl ML, Kimland E. Therapeutic monitoring of antiepileptic drugs for epilepsy. Cochrane Database Syst Rev. 2007(1):CD002216.

137. Lopes JM, Aranda JV. Pharmacologic treatment of neonatal apnea. In: Yaffe SJ, Aranda JV, editors. Neonatal and pediatric pharmacology. 3 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 217-27.

138. Charles BG, Townsend SR, Steer PA, Flenady VJ, Gray PH, Shearman A. Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring. Ther Drug Monit. 2008 Dec;30(6):709-16.

139. Marquet P. Suivi thérapeutique pharmacologique: Elsevier; 2004.

140. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2007 Nov 8;357(19):1893-902.

141. Natarajan G, Botica ML, Thomas R, Aranda JV. Therapeutic drug monitoring for caffeine in preterm neonates: an unnecessary exercise? Pediatrics. 2007 May;119(5):936-40.

142. Steer P, Flenady V, Shearman A, Charles B, Gray PH, Henderson-Smart D, et al. High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004 Nov;89(6):F499-503.

143. Zalzstein E, Gorodischer R. Cardivascular drugs. In: Yaffe SJ, Aranda JV, editors. Neonatal and pediatric pharmacology. 3 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 574-94.

144. Yukawa E, Akiyama K, Suematsu F, Yukawa M, Minemoto M. Population pharmacokinetic investigation of digoxin in Japanese neonates. J Clin Pharm Ther. 2007 Aug;32(4):381-6.

145. Schentag JJ, Bang AJ, Kozinski-Tober JL. Digoxin. In: Burton ME, Shaw LM, Schentag JJ, Evans WE, editors. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring. 4 ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 410-39.

146. Departement de l'enfant et de l'adolescent. Rapport d'activité 2007 [cited 03.12.08]; Available from: http://dea.hug-ge.ch/_library/pdf/3emeversionbelli.pdf

147. Chiffres-clés des hôpitaux suisses 2005. Statistiques de l'assurance-maladie.: Office fédéral de la santé publique. Division Assurance-maladie. Section Statistiques et mathématiques.; 2005.

148. EAHP survey on hospital pharmacy 2005. 2005 [cited 23.07.2009]; Available from: http://www.eahp.eu/EAHP-survey/survey

149. Risque infectieux néonatal. 2007 [cited 08.07.2009]; Available from: http://dea.hcuge.ch/_library/enseignement_medecine_carnet_bleu/X_NEONATOLOGIE_Risque_infectieux_neonatal.pdf

150. Gervaix A, Galetto A. Méningite. 2007 [cited 08.07.2009]; Available from: http://dea.hcuge.ch/_library/enseignement_medecine_carnet_bleu/IX_INFECTIOLOGIE_meningite.pdf

151. Borradori C. Prise en charge du nouveau-né de mère toxicomane aux opiacés. 2007 [cited 10.07.2009]; Available from: http://dea.hcuge.ch/_library/enseignement_medecine_carnet_bleu/X_NEONATOLOGIE_Prise_charge_enfants_mere_toxicomane_opiaces.pdf

152. Da Cruz E, Beghetti M, Aggoun Y. Pharmacologie cardio-vasculaire. 2006 [cited 05.10.2009]; juin 2006:[Available from: http://dea.hcuge.ch/_library/enseignement_medecine_cahier_interne/C_VI_Pharmacologie_cardio_vasculaire.pdf

153. Quantité minimale de sang exigée par analyse pour des bébés/enfants hospitalisés. 2007 [cited 01.03.2009]; 3.0:[Available from: http://labos.hug-ge.ch/_library/pdf/Laboped2007v3-Oct07.pdf

154. Bradley JS, Nelson JD. Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy. 17 ed: A.W.W.E. Medical Publishers.

155. Huttner A, Harbarth S. Administration et monitorage de la vancomycine aux HUG. 2009 [cited 22.12.2009]; Available from: http://maladiesinfectieuses.hug-ge.ch/cahier_interne/jurc/AdministrationetmonitorageVanco.doc

156. Haenggeli CA, Menache C, Korff C. Convulsions du nouveau-né. 2007 [cited 10.07.2009]; 2007:[Available from: http://dea.hcuge.ch/_library/enseignement_medecine_carnet_bleu/XII_NEUROLOGIE_convulsions_nouveau_ne.pdf

157. Hyperbilirubinémie néonatale de la première semaine. 2003 [cited 24.11.2009]; Available from: http://dea.hcuge.ch/_library/enseignement_medecine_cahier_interne/EXI_Ictere-neonatal.pdf

158. De Giorgi I. Sécurité d'administration et de préparation des médicaments en pédiatrie. Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière Genève: Université de Genève; 2003.

159. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, Johnson KJ, Zimmerman MB, Cress GA, et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. Pediatrics. 2000 Aug;106(2):E19.

160. Benner KW, Worthington MA, Kimberlin DW, Hill K, Buckley K, Tofil NM. Correlation of vancomycin dosing to serum concentrations in pediatric patients. a retrospective database review. J Pediatr Pharmacol Ther. 2009;14(2):86-93.

161. Quantité minimale de sang exigée par analyse pour des bébés/enfants hospitalisés en pédiatrie. Version 3.0 octobre 2007 [cited 01.12.08]; Available from: http://labos.hcuge.ch/_library/pdf/Laboped2007v3-Oct07.pdf

11 Annexes

Annexe 1 : Questionnaire pour l'enquête sur l'organisation du TDM aux hôpitaux suisses

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

Questionnaire sur l'organisation du *Therapeutic Drug Monitoring* (monitoring thérapeutique, TDM)

Hôpital : _____ Nombre de lits : _____ Unité de néonatologie : ☐ Non ☐ Oui
Si oui, nombre de lits : _____

Type d'hôpital :
☐ Universitaire ☐ « Prise en charge centralisé » (hôpitaux cantonaux)
☐ Soins de base ☐ Spécialisé

Analyse des échantillons par un laboratoire :
☐ Interne ☐ Externe, pour les médicaments : _____

DÉCISION DE FAIRE UN TDM

1. Au sein de votre hôpital, existe-t-il des recommandations internes indiquant pour quels médicaments le TDM est recommandé de routine ou seulement dans certaines situations ?
   ☐ Non
   ☐ Oui de routine, pour les médicaments : _____
   ☐ Oui dans certaines situations, pour les médicaments (dans quelles situations) : _____

2. La prescription des médicaments, est-elle informatisée ? ☐ Non ☐ Oui

   Si oui, y a-t-il des « alarmes », « pop-up » ou un autre signal rappelant au médecin de faire un TDM ?
   ☐ Non
   ☐ Oui, pour les médicaments : _____

3. Si les prescriptions médicamenteuses sont validées par des tiers dans votre établissement (p. ex. la pharmacie), est-ce que des recommandations en matière de TDM sont faites au prescripteur ?
   ☐ Non
   ☐ Oui, pour les médicaments : _____
   Service chargé de cette tâche : _____

PRÉLÈVEMENT DE L'ÉCHANTILLON

4. Y a-t-il des instructions écrites à propos du
   a. volume minimal à prélever pour les nouveau-nés et nourrissons ?
      ☐ Non
      ☐ Oui
   b. moment de prélèvement par rapport à la dernière dose ?
      ☐ Non
      ☐ Oui, pour tous les médicaments
      ☐ Oui, pour les médicaments : _____
   c. moment de prélèvement par rapport au début du traitement ou dernier changement de la posologie (état d'équilibre) ?
      ☐ Non
      ☐ Oui, pour tous les médicaments
      ☐ Oui, pour les médicaments : _____

INTERPRÉTATION

5. Les valeurs de référence sont-elles indiquées avec les résultats du dosage ?
   ☐ Non
   ☐ Oui, pour tous les médicaments
   ☐ Oui, sauf immunosuppresseurs
   ☐ Oui, pour : _____

6. En cas de résultat hors de l'intervalle de référence, le médecin est-il avisé par téléphone ?
   ☐ Non, jamais
   ☐ Parfois, en fonction du résultat
   ☐ Oui, toujours

7. Un commentaire est-il rendu avec le résultat (informatique ou papier) ?
   ☐ Non, jamais
   Si non, à qui les médecins peuvent-ils s'adresser en cas de questions ? _____
   ☐ Oui, toujours si nécessaire, c'est-à-dire tous les résultats sont contrôlés par une personne formée en TDM
   ☐ Oui, dans certains cas (p.ex. patients particuliers, médicaments particuliers) : _____

   Si oui, qui en est chargé ? _____

8. Utilisez-vous un logiciel pour calculer des paramètres cinétiques ?
   ☐ Non
   ☐ Oui
   Si oui, le logiciel est-il
   ☐ fait maison ☐ commercial (lequel : _____) ☐ avec approche Bayesian
   Le logiciel est-il
   ☐ à disposition des médecins internes (p.ex. sur intranet, implémenté dans la prescription informatisés etc)
   ☐ utilisé par un service particulier (lequel : _____)

9. Y a-t-il un autre soutien en matière de TDM pour le médecin en charge du patient non mentionné dans les questions ci-dessus ?
   _____
   _____

10. Remarque : _____

MERCI D'AVANCE DE VOTRE PRÉCIEUSE COLLABORATION !
Afin de disposer d'informations exhaustives, merci de joindre les recommandations concernant le TDM en vigueur dans votre établissement et le formulaire de demande de dosage.
Le questionnaire peut être renvoyé par écrit ou par mail jusqu'au 15.04.2009 à :
Claudia Zaugg, Pharmacie des HUG, Rue Michel-du Crest 24, 1211 Genève 14, Fax : 022 372 39 90,
E-Mail : claudia.zaugg@hcuge.ch

Annexe 2 : Réponses de l'enquête sur le TDM aux hôpitaux suisse

Légende : S = clinique spécialisée, Néonat = unité de néonatologie, AG = Aminoglycoside, IS = Immunosuppresseurs, AED = antiépileptiques, MTX = méthotrexate, AB = antibiotiques, VPA = acide valproïque, CBZ = carbamazepine, Vanco = Vancomycine, PCL = pharmacologie clinique, labo = laboratoire, pha = pharmacie clinique

Hôpital	Labo	Recommandations internes	Prescription informatisée	Alertes, pop-up etc.	Demande active	Volume minimal	Moment depuis la dernière dose	Moment depuis le début du traitement	Marges thérapeutiques	Avis médecin	Commentaire supplémentaire	Utilisation d'un logiciel pour l'adaptation posologique	Renseignement	Commentaires
1	interne	Routine: AG, IS, héparine, TK. Situations particulières: AED, médicaments cardiaques, HPBM	non	AG	non	oui	oui, selon l'information sur intranet		toutes les substances	non	Dans des situations particulières. Responsable: responsable du laboratoire	non		Il y a un accord écrit comme quoi la responsabilité du TDM est attribuée au médecin en charge du patient. C'est lui qui décide quand ou à quel moment pharmacocinétique il faut effectuer un TDM. Cette information doit être visible dans les notes de suite ou dans la feuille de soins. Généralement en cas d'une médication standard ce sont les taux résiduels qui sont mesurés, c.-à-d. avec un prélèvement avant la prochaine dose.
2	interne	non	oui	non	non	oui	cardiaques, AB, IS, MTX, antifongiques (selon le manuel du laboratoire publié sur internet)	non (selon le manuel du laboratoire publié sur internet)	toutes les substances	en fonction du résultat	Oui (cf. commentaires)	oui, MS Excel pour l'adaptation posologique de la tobramycine, ajustement selon l'AUC; réalisé par la pharmacologie clinique	PCL	Tous les résultats sont contrôlés par une personne formée en TDM qui rajoute un commentaire si les informations à disposition le permettent, et/ou si les résultats sont hors de la norme. En cas de besoin, le collaborateur prend contact avec le médecin; il peut aussi accéder au dossier patient. (Concerne les substances: AED, cardiaques, théophylline, AG, vanco, MTX, posaconazole, voriconazole). Responsable: pharmacologie clinique. Patients adultes uniquement. Les résultats sont transmit au prescripteur après la validation par la pharmacologie clinique, sauf en cas d'urgence.
3	interne (amikacine, MTX) et externe	MTX	non	non	non	oui (sauf sous-traité)	pour certaines substances (cf. commentaires)	non (cf. commentaires)	toutes les substances	non	non	non		Une partie des prélèvements sont fait par un collaborateur du laboratoire. Les dosages sous-traités se sont fait à l'hôpital 5.
4	interne	non	oui	non	non	oui	AG	non	toutes les substances		non		PCL	En cas de besoin, l'institut de pharmacologie clinique peut donner des conseils, cependant, cette possibilité est rarement utilisée selon le répondant en pharmacologie.
5	interne	non	non	non	non	non	non	non	toutes les substances	parfois	Pour : digoxine, phenytoïne, VPA, phénobarbital, théophylline, CBZ, amiodarone. Responsable: PCL hôpital universitaire de la région	non	PCL, labo, pha (ponctuellement)	Une réorganisation du processus du TDM avec implication de la pharmacie clinique est envisagée.
6	interne (sauf IS)	Situations particulières: antidépresseurs, salicylates, paracétamol	oui	non (cf. commentaires)	non	non	toutes les substances		toutes les substances sauf les IS	parfois	non	Oui, pour les AG, sur demande, logiciel du CHUV.	Labo, infectiologie spécialiste	La prescription informatisée est récente et en cours d'implémentation (ex. logiciel expert pour interactions). L'option du flag TDM est une très bonne remarque. Pour les AG il est possible de demander une proposition d'adaptation de dosage (programme informatique pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques sur la base des taux mesurés). Des questions peuvent être posées au chef du laboratoire (formation en pharmacologie clinique) et/ou aux médecins par spécialités.
7	interne et externe	Routine : vanco ; situations particulières, AB, phénobarbital, digoxine, cf. commentaires		Pour certaines services : phénytoïnegentamicine	non	oui	AB, phénobarbital, digoxine, lithium, MTX	AB	toutes les substances sauf les IS	parfois	Pour les AB chez les adultes si les informations à disposition le permettent (cf. commentaire)	non	PCL	Une recommandation pour la vanco a été publiée par les infectiologues. Pour la pédiatrie, certains documents internes renseignent sur le TDM des AB, du phénobarbital et de la digoxine. Les résultats des AB sont revus et commentés (chez les adultes) par le service d'infectiologie, mais le résultat est transmis au prescripteur directement après l'analyse, alors que le commentaire est souvent fait plus tard et uniquement pendant les heures ouvrables. Le collaborateur n'a pas accès au dossier du patient. Il ne fait pas de recommandation posologique. Les résultats des anti-HIV sont rendu avec un graphique montrant le résultat par rapport aux valeurs de la population (courbes de percentiles en fonction de leur d'ingestion).
8	interne et externe					oui	toutes les substances	non	toutes les substances	parfois	non		PCL hôpital universsitaire	Les guidelines des cliniques contiennent des informations par rapport à la thérapie médicamenteuse spécifique à la clinique.

Hôpital	Type Nbre de lits	Néonat Nbre de lits	Labo-	Recommandations internes	Prescription informatisée	Alertes, pop-up etc.	Demande active	Volume minimal	Moment depuis la dernière dose	Moment depuis le début du traitement	Marges thérapeutiques	Avis médecin	Commentaire supplémentaire	Utilisation d'un logiciel pour l'adaptation posologique	Renseignement	Commentaires
9	1 (>1000)	25	interne	AB, AED, IS, digoxine, MTX, antidépresseurs, autres		non	non	oui	toutes les substances		oui	parfois	oui	pour les AG et la vanco logiciel fait maison, adaptation à la base de la méthode Sawchuk et Zaske, fait par la pharmacologie clinique	PCL	Service TDM. Approche bayésienne actuellement que dans le contexte des études cliniques.
10	2 (≤200)	6	interne	situations particulières: convulsions	non	non	non	oui	oui pour les AB ; selon la prescription médicale pour les autres.	(questionnaire: oui selon la prescription médicale)*	toutes les substances sauf les IS	parfois	non	non	FAMH Labo	* = non
11	3 (>200)	oui	interne	Routine: vanco, gentamicine, tobramycine	en soins intensifs uniquement	non	non	non (selon la taille du tube à utiliser)	pour la vanco, la gentamicine et la tobramycine		oui pour les AB, sinon la limite toxique	parfois	AB: le pharmacien clinicien contacte le médecin pour discuter le résultat et va faire une recommandation posologique au besoin	oui, MS Excel pour l'adaptation posologique des AG, responsable: pharmacie clinique. Fait pour les patients en médecine sur demandes, pour les autres toujours si besoin	pha	
12	2 (>1000)	oui	interne et externe	non	oui	non	non	non	pour les médicaments dosés en internes: digoxine, gentamicine, vanco, phénobarbital, phenytoïne, VPA, CBZ		pour les médicaments dosés en internes	parfois	non	non	pha	
13	S (≤200)	4	interne et externe					oui	non		oui	toujours	non	non		Les prélèvements capillaires sont faits par les collaborateurs du laboratoire.
14	2 (>500)	10	interne	non	non		non	AB et AED	non		toutes les substances		non	non	responsable chimie clinique	
15	3 (>200)	non	externe (hôpital universitaire)	non	oui	non	non	non	AB, Digoxine, Ciclosporine, Lithium, Théophylline, Caféine, Paracétamol, Salicylate, MTX, Thiocyanate, Phenytoïne, Phénobarbital, CBZ, VPA		toutes les substances	parfois	Dans certains cas (service TDM hôpital universitaire)	oui (service TDM de l'hôpital universitaire)	PCL hôpital universitaire	Instructions par rapport au moment de prélèvement : pour toutes les substances dosées à l'hôpital universitaire (qui donnent des instructions pour toutes les substances).
16	2 (>200)	oui	interne					non	non		toutes les substances sauf les IS et MTX	parfois	dans certains cas			Ne sait pas répondre aux questions 1 à 3, 4 que partiellement, questions 8 et 9 : le laboratoire n'est pas inclus. La pharmacie n'est pas impliquée dans le TDM.
17	3 (>200)	2	non	Routine: gentamicine, situations particulières: AED	non	non	non	oui	toutes les substances		toutes les substances	toujours	pour la gentamicine (fait par le service TDM de l'hôpital universitaire)	oui (service TDM de l'hôpital universitaire)	PCL hôpital universitaire	Gentamicine : dosage au CHUV avec soutient TDM compétent, VPA : dosage chez Proxilab, valeurs de référence indiquées, mais pas d'interprétations.
18	1 (>800)	28	interne	non	non	non	non	oui	toutes les substances	non	toutes les substances sauf les IS	parfois	tous les résultats sont contrôlés et commentés au besoin par le responsable chimie clinique / toxicologie resp. l'adjoint	sur demande et si l'information est suffisante: pour les AB sur la base des paramètres PK, prestations offertes pour tous les services y compris la néonatologie	PCL pour des cas particuliers	Commentaire par rapport à la recommandation de posologie: service rarement utilisé.
19	S (>200)	oui	interne et externe	oui (cf. remarques)	non	non	non (cf. remarques)	non	gentamicine, MTX	non	oui (si possible)	oui	non		pha	Il y des recommandations dans certains aide-mémoires ainsi que dans le livre de thérapie médicamenteuse. Elles sont pourtant un peu prématurées dans beaucoup de cas, c.-à-.d. que le moment de prélèvement et la manière de prélever sont encore incertains. Souvent, il n'y a que la marge de référence. Aux soins intensifs (participation à la visite), les taux sont contrôlés et les médecins avisés si la prescription d'un dosage manque. Tous les autres services peuvent demander un soutien si nécessaire (bien que les questions portant sur le TDM soient rares).
20	3 (≤200)	6	externe													Exclue. Les dosages sanguins des médicaments sont rarement demandés (concerne surtout les cas d'intoxication au MTX). Tous sont faits par un laboratoire externe.

Annexe 3 : Requête pour l'extraction des demandes d'analyses d'Unilab©

/* RQ1 : resultats [01/04/2008, 31/03/2009] par EDS pour les patients < 31jours de NEONA et USI */

SQL Statement which produced this data:

```
select p.PRS_C_NO_EPISODE EDS, to_char( m.MAT_D_CREATION_DATE, 'DD.MM.YYYY ' ) ll 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 p.PRS_D_RECEPTION_DATE >= '01.04.2008'
and p.PRS_D_RECEPTION_DATE < '01.04.2009'
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
```

Annexe 4 : Fiche pour l'observation de l'acte de prélèvement

☐ USI ☐ NEONAT

Date : _____Médicament :_____

Heure du prélèvement : _____

Nature de l'échantillon : ☐ capillaire ☐ veineux ☐ artériel
Site de prélèvement : ☐ cathéter ombilical ☐ CVP ☐ périphérique
Site d'administration du médicament : ☐ identique ☐ autre

Volume prélevé :_____ (pour _____différents examens)

Taux ☐ résiduel ☐ pic

Prochaine administration : ☐ donnée après le prélèvement ☐ en attente du résultat

Étiquette préparée en avance : ☐ oui ☐ non

Remarque :

Annexe 5 : questionnaire sur le raisonnement et les décisions autour du TDM

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

Le suivi des taux thérapeutiques (monitoring thérapeutique) en Néonatologie et aux Soins Intensif de Pédiatrie, Questionnaire

Ce questionnaire fait partie d'un projet qui analyse le monitoring thérapeutique de la gentamicine, de la vancomycine et du phénobarbital dans les deux unités mentionnées ci-dessus. Il est adressé à tous les médecins internes et chefs de clinique de ces unités. Deux cas cliniques vous y sont présentés. Le but du questionnaire est de documenter les réflexions faites dans la pratique lorsqu'un monitoring est demandé et quelles décisions thérapeutiques sont prises lorsque le résultat vous parvient. Les réponses ouvertes peuvent être courtes.

Les valeurs de laboratoire sont données pour les taux pic et résiduel. Ne tenez compte que de la valeur qui vous est nécessaire pour répondre aux questions.

Je vous remercie pour votre précieuse collaboration.

Claudia Zaugg, pharmacienne interne

Informations personnelles :

Vous êtes : ☐ Médecin interne ☐ Chef de clinique

Type de spécialisation effectué ou en cours: ☐ Pédiatrie ☐ Anesthésie ☐ Autre

Vous avez déjà travaillé en : ☐ Néonatologie ☐ Soins intensifs de pédiatrie

Nombre d'années d'expérience professionnelle depuis la fin des études :

Cas 1

Anne est une petite fille née à 31 semaines 1/7, avec un poids de 1530 g. Le premier jour postnatal, elle présente des signes d'infection.
Un traitement antibiotique combiné est débuté à 20.00 heures, avec l'amoxicilline 50 mg/kg toutes les 8 heures et la gentamicine 2.5 mg/kg (=3.8 mg) toutes les 18 heures.

A)

Quand demandez-vous un dosage sanguin de la gentamicine ?

☐ Après la 1ère dose (plusieurs réponses possibles)
- ☐ Taux pic
- ☐ Taux résiduel → ***Continuer avec la question B)***

☐ A la 3ème dose (plusieurs réponses possibles)
- ☐ Taux pic
- ☐ Taux résiduel → ***Continuer avec la question C)***

☐ Autre moment, précisez svp : ……

→ ***Continuer avec la question C)***

☐ Uniquement dans des cas particuliers (svp, indiquer lesquels) :

Raison de ne pas faire de dosage en routine :

→ ***Continuer avec la question E)***

B) :

Pourquoi préférez-vous faire un taux après la 1ère dose ? : ……..

Le prélèvement pour le taux pic sera fait 30 min après l'administration. A quel moment par rapport à l'administration demandez-vous de faire le taux résiduel ?

☐ 12 heures après l'administration

☐ Avant la prochaine dose (c.-à-d. dans ce cas 18 heures après l'administration)

Si vous avez demandé un taux résiduel, demandez-vous aux infirmières d'attendre le résultat avant d'administrer la prochaine (= 2ème) dose ?

☐ Oui

☐ Non

Les résultats suivants vous sont communiqués par le laboratoire ; entre parenthèse les valeurs de référence qui sont indiquées sur la feuille du laboratoire :

Taux pic 2.7 mg/L (5 – 10 mg/L), taux résiduel 1.3 mg/L (< 1.5 mg/L). Ils sont communiqués 90 minutes après le prélèvement.

Avec quelle posologie et quel intervalle allez-vous continuer ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Je garde les mêmes dose et intervalle (c.-à-d. dans ce cas 3.8 mg toutes les 18 heures)

☐ Je change l'intervalle à : ……..

☐ Je change la dose à : ……

Expliquez svp la réflexion qui a conduit à modifier votre prescription : ……..

Si vous changez la dose et / ou l'intervalle, comment déterminez-vous la nouvelle dose respectivement le nouvel intervalle ?

☐ J'utilise la référence suivante : ……

☐ Je fais l'estimation respectivement le calcul suivant : ……..

☐ Autre : .....

→ ***Passez à D)***

C)

Pourquoi préférez-vous faire un taux à ce moment ?.....

Après deux doses de gentamicine, le bébé est toujours symptomatique, la CRP reste élevée, le résultat de l'hémoculture est en attente. La diurèse est restée stable à 2.0 mL/kg/h. La troisième dose est planifiée à 8.00 h du 3ème jour postnatal.

Si vous avez demandé un taux résiduel, demandez-vous aux infirmières d'attendre le résultat avant d'administrer la prochaine (= 3ème) dose ?

☐ Oui

☐ Non

Les résultats suivants vous sont communiqués par le laboratoire ; entre parenthèse les valeurs de référence qui sont indiquées sur la feuille du laboratoire :

Taux résiduel = 1.5 mg/L (< 1.5 mg/L), taux pic = 4.4 mg/L (5 – 10 mg/L). Ils sont communiqués 90 minutes après le prélèvement.

Comment continuez-vous le traitement ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Je garde les mêmes dose et intervalle (c.-à-d. 3.8 mg toutes les 18 heures)

☐ Je change l'intervalle à : .....

☐ Je change la dose à : .....

☐ Autre : .....

Expliquez svp votre décision : .....

Si vous changez la dose et / ou l'intervalle, comment déterminez-vous la nouvelle dose respectivement le nouvel intervalle ?

☐ J'utilise la référence suivante : .....

☐ Je fais l'estimation ou le calcul suivant : .....

☐ Autre : .....

D)

S'il n'y a pas de changement dans le débit urinaire au cours des prochaines heures, et que le traitement doit être poursuivi, quand allez-vous demander le prochain dosage ?

☐ Je ne demande plus de taux

☐ A la _____ème dose (compter depuis le début du traitement)

Demandez-vous le

Taux résiduel : ☐ Oui ☐ Non Taux pic : ☐ Oui ☐ Non

E)

Les résultats du laboratoire montrent la présence d'un sepsis (coque gram positif). Le traitement antibiotique est continué. Le jour 6 post-natal, Anne reçoit un traitement par indométacine iv en raison d'un canal artériel (1ère dose à 0.2 mg/kg et 2ème et 3ème à 0.1 mg/kg aux 24 heures, perfusées sur 30 minutes). La diurèse est actuellement à 0.3 mL/kg/h.

Comment continuez-vous le monitoring thérapeutique ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Je ne demande pas de dosage supplémentaire *(cela n'exclut pas le changement du traitement)*

☐ Avant la prochaine dose, je demande un taux résiduel

☐ Après la prochaine dose, je demande un taux pic

☐ Autre : ……

Les résultats suivants vous sont communiqués : Taux pic = 7 mg/L (5 – 10 mg/L), taux résiduel = 2.9 mg/L (< 1.5 mg/L).

Comment continuez-vous le traitement ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Je garde les mêmes posologie et intervalle

☐ Je change l'intervalle à : ……..

☐ Je change la dose à : ……..

☐ Je vais interrompre le traitement jusqu'à : ……..

☐ Autre :

Expliquez, svp, votre décision par rapport à la suite du traitement: …….

F)

De manière générale, vous utilisez les taux sanguins de gentamicine pour estimer :

	Taux pic	**Taux résiduel**
La toxicité	☐	☐
L'efficacité	☐	☐
Autre :	☐	☐

Cas 2

Marc est né à 33 semaines 2/7, avec un poids de naissance de 2.1 kg. Il reçoit une alimentation parentérale. Le jour 7 postnatal, il montre des signes cliniques d'infection. Une infection liée au cathéter veineux central est suspectée. La vancomycine 30 mg (= 15 mg/kg) toutes les 12 heures est prescrite combinée à la gentamicine. Le débit urinaire est à 3 mL/kg/h, Marc a repris son poids de naissance.

Pour ce cas, on s'intéresse uniquement à votre attitude concernant la vancomycine.

A)

Allez-vous demander un dosage de la vancomycine ?

☐ Dans tous les cas ➔ ***Continuer avec B)***

☐ Uniquement dans des cas particuliers (svp, indiquer lesquels) :……

Expliquer svp cette décision:

……

➔ ***Continuer avec C)***

B)

Quel(s) taux demandez-vous (et quand) :

☐ Taux résiduel avant la _____ème dose (compter depuis le début du traitement)

☐ Taux pic après la _____ème dose (compter depuis le début du traitement)

Si vous avez demandé un taux résiduel, demandez-vous aux infirmières d'attendre le résultat avant d'administrer la prochaine dose ?

☐ Oui

☐ Non

Les résultats suivants vous sont communiqués : Taux « pic » = 15.2 mg/L (20 – 30 mg/L), taux « résiduel » = 4.1 mg/L (5 – 10 mg/L). Ils sont communiqués 90 minutes après le prélèvement.

Comment continuez-vous le traitement ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Je garde la même dose et intervalle (c.-à-d. dans ce cas 30 mg tous les 12 heures)

☐ Je change l'intervalle à : .....

☐ Je change la dose à : .....

☐ Autre : .....

Quand demandez-vous le prochain dosage ?

☐ Je ne demande plus de taux

☐ A la _____ème dose (compter depuis le début du traitement)

Demandez-vous le

Taux résiduel : ☐ Oui Taux pic : ☐ Oui

☐ Non ☐ Non

C)

Après trois jours de traitement, le résultat de l'hémoculture faite le premier jour du traitement est positive pour un staphylocoque à coagulase négative. Les signes cliniques d'infection persistent, le traitement par la vancomycine est continué. Le jour 5 du traitement (= J12 post-natal) le débit urinaire a diminué à 0.5 mL/kg/h.

Est-ce que vous allez refaire un dosage sanguin de la vancomycine ?

☐Oui

➔ Quel taux demandez-vous et pourquoi (plusieurs réponses possibles) :

☐ Résiduel, raison :.....

☐ Pic, raison :.....

☐Non

➔ Raison :.....

➔ Comment allez-vous continuer le traitement ? .....

.....

Les résultats communiqués sont : taux pic : 39.7 mg/L (20 – 30 mg/L), résiduel 18 mg/L (5 – 10 mg/L)

Comment allez-vous continuer le traitement ? (plusieurs réponses possibles)

☐ Je garde la même dose et intervalle

☐ Je change l'intervalle à : .....

☐ Je change la dose à : .....

☐ Autre : .....

D)

De manière générale, vous utilisez les taux sanguins de vancomycine pour estimer :

	Taux pic	**Taux résiduel**
La néphrotoxicié	☐	☐
L'efficacité	☐	☐
Autre :	☐	☐

Quelques questions générales :

1) Dans quelles situations demandez-vous un dosage sanguin du phénobarbital (ne répondre que pour les nouveau-nés) :

☐ Toujours (c.-à-d. en routine)

☐ En cas de suspicion de toxicité

☐ En cas de suspicion d'inefficacité

☐ Autre :

……

Si vous faites le dosage systématiquement, après combien de jours de traitement faites-vous le dosage chez un nouveau-né à terme (poids, fonction rénale, hépatique et cardiaque normales) :

Après _____ jours

2) Dans votre pratique quotidienne, quel sont les points qui rendent le suivi du traitement par le monitoring thérapeutique difficile :

	Souvent	**Parfois**	**Rarement**
Je ne sais pas exactement quand demander un dosage par rapport au début du traitement respectivement du dernier changement de la dose			
Le délai entre le prélèvement et la communication du résultat est trop long			
J'ai l'impression que le résultat du labo n'est pas cohérent avec la clinique (p.ex. résultat beaucoup plus bas qu'attendu)			
Je ne sais pas comment adapter la dose en fonction du résultat			
Je ne sais pas comment interpréter le résultat face à la situation clinique de mon patient			
Je ne sais pas quand refaire un dosage			
Autre :			

Annexe 6 : Réponses au questionnaire sur le raisonnement et les décisions autour du TDM

Légende : NR : non rempli, NA : non applicable, h : heures

Tableau 1 : Cas 1, TDM après la première dose

Médecin	2	3	4	6	7	9
médecin	interne	interne	interne	chef de clinique	interne	interne
spécialisation	pédiatrie	pédiatrie	pédiatrie	anesthésie	pédiatrie	pédiatrie
expérience	USI	Neonat	Neonat	USI + Neonat	USI + Neonat	USI
année	4	4	2	9	2	2.5
1a moment, taux	1, résiduel	1, résiduel	1, résiduel	1, résiduel	1, résiduel	1, résiduel
1b explication	Incertitude quant à la fonction rénale d'un prématuré	Pour voir si les taux nous permettent d'administrer la prochaine dose	Voir espacement des doses	Varie beaucoup en fonction de la maturité néphrologique	Immaturité rénale -> fonction rénale moyenne	Intervalle d'administration élevé, prématuré
1b moment	avant	oui	oui	avant	avant	avant
1b attente	oui	même schéma	même schéma	oui	oui	oui
1b continuation	même schéma	NA	NA	même schéma	même schéma	même schéma
1b explication	NR	NA	Basé sur le taux résiduel	Le taux résiduel n'est pas trop élevé	Je n'ai pas demandé de taux pic (donc je ne sais que le résiduel après 18h qui m'indique que l'intervalle est bon. Il me semble qu'il n'y a pas besoin de faire un taux pic pour la Gara)	NR
1b détermination	NA	NA	Nelson	NA	Nouveau dosage si mon intervalle aurait dû être changé	NA
1d prochain taux	3	non	non	3	non	3
1d taux	résiduel + pic	NA	NA	résiduel + pic	NA	résiduel
1e suite TDM	résiduel	résiduel	résiduel	résiduel + pic	résiduel	résiduel
1e suite traitement	interrompre + intervalle	interrompre	intervalle	intervalle	intervalle	intervalle
1e remarque	Je demande un résiduel env. 12 h plus tard et attend le résultat avant d'administrer la dose, Poursuite du traitement à la même dose en adaptant l'intervalle aux taux suivant (coché : autre)	Je demande un taux résiduel à 24 h pour voir si c'est possible de procéder avec le traitement (coché : autre)	à 36h	L'intervalle à 24h, je fais un taux résiduel avant cette dose (coché : intervalle plus autre)	Selon résultat du prochain taux résiduel. Je répète le taux résiduel régulièrement (ex toutes les 12h) et donne la prochaine dose dès taux < 1.5 mg/L → mon nouvel intervalle est déterminé !	A 24h (nouveau taux à 24h, puis décision de suivi de traitement). Diminution de la fonction rénale, nécessité de contrôler la clearance
1f pic	efficacité		efficacité	efficacité		efficacité
1f résiduel	toxicité	toxicité	toxicité	toxicité	toxicité	toxicité

Tableau 2 : Cas 1, TDM après avant la 3ème dose

Médecin	1	5	8	10	11
médecin	interne	chef de clinique	chef de clinique	chef de clinique	chef de clinique
spécialisation	pédiatrie	pédiatrie	NR	pédiatrie	pédiatrie
expérience	USI	USI + Neonat	USI + Neonat	Neonat	USI + Neonat
année	3	5	10	15	9
1a moment, taux	3, résiduel	3, résiduel + pic	3, résiduel + pic	3, résiduel + pic	3, résiduel + pic (le pic uniquement après réception du résiduel si celui-là est correcte)
1c explication	Pour avoir un meilleur équilibre, cinétique de plusieurs doses	En général au 3è jour se décide la poursuite ou non de l'antibiothérapie selon le résultat des hémocultures FSC/CRP	Pic : efficacité de la dose, résiduel : évaluation clearance rénale	Environ steady state	Parce que le traitement d'Anne choisi est l'ancien schéma avec dose de 2.3 mg/kg aux 18h plutôt que nouvel schéma avec administration journalière unique à 4-5 mg/kg
1c attente	oui	oui	non	oui	oui
1c changement	dose	dose + intervalle	dose + intervalle	dose	dose + intervalle
1c changement à	3.5 mg/kg/dose	3 mg/kg/20 h	2.8mg/kg/dose, 24 h	3.5 mg/kg	4.2 mg/24 h
1c explication	Taux pic trop bas = augmenter la dose, taux résiduel ok pas nécessaire de changer	Taux résiduel trop haut, top pic trop bas	2 taux hors du range il faut augmenter l'intervalle mais aussi le dosage	Pic plus haut désiré, résiduel ok	Avec nouvel taux résiduel.
1c détermination	Le taux pic est un peu trop bas, j'augmente un peu la dose	Empirique par estimation du % de temps nécessaire pour atteindre la cible ou du % de dose pour atteindre un bon taux pic	Résiduel lié à l'intervalle et à la dose pic lié à la dose	% de dose pour être dans la cible	Augmentation de 10 % de la dose, espacement de la de dose de 6h car taux résiduel limite haut
1d taux	6, résiduel + pic	6, résiduel + pic	6, résiduel + pic	non	4, résiduel + pic
1e suite TDM	résiduel	résiduel + autre	Résiduel (autre: bilan urée, créatinine, gazométrie (pH, Na, K).	résiduel	résiduel
1e suite traitement	interrompre + intervalle	intervalle	interrompre	interrompre	Interrompre
1e remarque	Jusque le résiduel < 1.5 mg/L, après quoi le nouvel intervalle	Changer l'intervalle à 36h, discussion arrêt traitement indométacine si canal toujours ouvert	A un prochain taux résiduel	Taux résiduel <1.5mg/L, +/- 48h	Retour à la normale du taux résiduel, reprise du traitement après avoir atteint un taux résiduel normal
1f pic	Toxicité + efficacité	efficacité	Toxicité + efficacité	Toxicité + efficacité	efficacité
1f résiduel	toxicité	toxicité	toxicité	toxicité	toxicité

Tableau 3 : Cas 2 et questions supplémentaires

Médecin	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2a taux	toujours	toujours	petit poids, prématurés, IR	toujours	toujours	toujours	toujours	toujours	toujours	toujours	toujours
2a explication	NA	NA	NR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2b taux résiduel	3	3	2	2	3	3	3	3	2	3	3
2b taux pic	3	NP			3	3	3	3		3	3
2b attente	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui
2b changement	dose	dose	dose	intervalle	dose + intervalle	même schéma	intervalle	dose	même schéma	dose	dose + intervalle
2b changement à	20 mg/kg	17 mg/kg	40 mg/12h	8h	40 mg/8h	NA	raccourcir	35 mg	NA	20 mg/kg	8h, plus 10%
2b prochaine	5	5	3	non	6	4	6	6	3	6	4
2b taux	résiduel + pic	résiduel + pic	résiduel	NA	résiduel + pic	pic	résiduel	résiduel + pic	résiduel	résiduel + pic	résiduel + pic
2c taux	résiduel + pic	résiduel	résiduel	résiduel	pic	résiduel	résiduel	résiduel	résiduel	résiduel	résiduel
2c raison	Clearance diminuée car la clearance rénale est diminuée	NR	Voir si l'élimination est très diminuée et le taux très élevé	toxicité	toxicité	toxicité et possible IR	toxicité	clearance rénale	NR	fonction rénale	Fonction rénale ralentie car IR transitoire
2c continuation	dose + autre	intervalle	autre	intervalle	intervalle + dose	dose	intervalle	autre	intervalle + dose	Intervalle, dose, autre	autre
2c remarque	J'attends un taux résiduel correcte avant de diminuer les doses à 10 mg/kg	Selon résultat du taux résiduel suivant	Je demande un taux résiduel aux 18 h pour décider si je peux donner la prochaine dose	NR	20 mg/15 h	10 mg/kg	Prochaine dose dès que taux résiduel entre 5 - 10 mg/L	Refaire un taux résiduel 6 (?) h après	10 mg/kg, 18 h (selon taux)	Contrôle après 12 h	Jusqu'à taux résiduel normalisé
2d pic	efficacité	efficacité	NA	efficacité	toxicité	efficacité	efficacité	efficacité	efficacité	efficacité	toxicité
2d résiduel	toxicité	toxicité	toxicité	toxicité	efficacité	toxicité	toxicité	toxicité	toxicité	toxicité	efficacité
QG 1	toxicité + inefficacité	toujours	inefficacité	NR	NR	toujours	inefficacité	NR	toujours, toxicité, inefficacité	toujours	toujours
QG 1 jours	5	5		NR	NR	3	5	NR	5	3	1
QG2 moment	souvent	parfois	parfois	NR	NR	parfois	parfois	NR	parfois	parfois	parfois
QG2 délai	parfois	rarement	parfois	NR	NR	parfois	souvent	NR	rarement	rarement	rarement
QG2 cohérence	rarement	rarement	rarement	NR	NR	rarement	rarement	NR	rarement	rarement	parfois
QG2 adaptation	rarement	rarement	souvent	NR	NR	parfois	parfois	NR	rarement	souvent	parfois
QG2 interprétation	rarement	rarement	parfois	NR	NR	parfois	parfois	NR	rarement	rarement	parfois
QG2 refaire dosage	rarement	parfois	parfois	NR	NR	souvent	parfois	NR	parfois	souvent	parfois
QG2 autre											

Annexe 7 : Requête pour l'extraction de données d'hémocultures d'Unilab©

SQL Statement which produced this data:

```
select to_number( d.NODOSS) * -1 EDS, d.TIPRELDATE PRELEVEMENT, d.PASUNIT UNITE, r.ANALIBC
ANALYSE, r.RESLIBC RESULTAT, r.TIVALDATE VALIDATION, r.VALRES
 from uldemande d, ulresultat r
 where d.DEMANDENO = r.DEMANDENO
 and d.DTPREL >= '01.04.2008'
 and d.DTPREL < '01.04.2009'
 and d.NUMLAB = 7
 and r.NUMLAB = 7
 and d.AGE < 31
 and ( d.PASUNIT like 'NEONA%' or d.PASUNIT like 'USI%' )
 order by 2, 3, 4, 5
```

Annexe 8

HUG

Pharmacie

Degré de satisfaction avec les nouvelles recommandations « administration et TDM de la gentamicine, de l'amikacine et de la vancomycine en pédiatrie »

Cette enquête a pour but d'évaluer votre degré de satisfaction en termes de clarté et d'utilité avec les nouvelles recommandations. Votre participation et vos commentaires me permettront d'améliorer les documents au besoin.
Je vous remercie pour votre précieuse collaboration.

Claudia Zaugg, pharmacienne interne
Tél interne : 38 23997

Questions

1. Unité : ☐ USI ☐ Néonat ☐ autre :

Vous êtes : ☐ Médecin interne ☐ Chef de clinique / médecin adjoint

2. Avez-vous assisté au colloque du 26.11.09, lorsque les nouvelles recommandations ont été présentées ?

☐ oui ☐ non

3. Avez-vous déjà eu l'occasion d'appliquer les nouvelles recommandations ?

☐ oui ☐ non

Si oui, lesquelles :

☐ Gentamicine, nouveau-né ☐ Gentamicine ou amikacine, enfant de 1 mois à 18 ans

☐ Vancomycine, nouveau-né ☐ Vancomycine, enfant de 1 mois à 18 ans

Si non : avez-vous eu l'occasion de les lire ?

☐ oui ☐ en partie ☐ non

Les questions suivantes se réfèrent aux recommandations détaillées publiées dans le cahier de l'interne et sur le site intranet de la pharmacie http://pharmacie.hug-ge.ch/informedic/utilismedic.html (accès via Clinisoft). Pour les aminosides, les questions ne se réfèrent qu'à la gentamicine, puisque aux HUG l'amikacine n'est pas utilisé chez les nouveau-nés et que le principe d'administration et du TDM est identique pour la gentamicine et l'amikacine.

Recommandations pour la vancomycine	☹☹	☹	☺	☺☺	Je n'ai pas encore lu cette partie
4. Nouveau-né : Le schéma posologique est-il clair ?	☐	☐	☐	☐	☐
5. Enfant > 1 mois : Le schéma posologique est-il clair ?	☐	☐	☐	☐	☐
6. Les instructions sur l'adaptation de la posologie en fonction du taux mesuré, sont-elles faciles à comprendre ?	☐	☐	☐	☐	☐
Correspondent-elles à vos besoins ?	☐	☐	☐	☐	
7. Les informations supplémentaires (p.ex. données littérature, pharmacocinétique), sont-elles utiles pour vous ?	☐	☐	☐	☐	☐

Recommandations pour la gentamicine	☹☹	☹	☺	☺☺	Je n'ai pas encore lu cette partie
8. Nouveau–né : Le schéma posologique standard est-il clair?	☐	☐	☐	☐	☐
9. Enfant > 1 mois : Est-il facile de comprendre quelle posologie choisir ?	☐	☐	☐	☐	☐
10. Les informations générales sur le TDM des aminosides (1er paragraphe) vous sont-elles utiles ?	☐	☐	☐	☐	☐
11. Nouveau-né : le schéma d'adaptation de la posologie en fonction du taux mesuré est-il facile à comprendre?	☐	☐	☐	☐	☐
Correspond-il à vos besoins ?	☐	☐	☐	☐	
12. Enfant > 1 mois : le schéma d'adaptation de la posologie en fonction du taux mesuré est-il facile à comprendre?	☐	☐	☐	☐	☐
Correspond-il à vos besoins ?	☐	☐	☐	☐	
13. Les informations supplémentaires (p.ex. donnée littérature, pharmacocinétique) sont-elles utiles pour vous ?	☐	☐	☐	☐	☐

Cartes de poche	☹☹	☹	☺	☺☺	Je n'ai pas encore reçu la carte
14. La carte de poche pour le nouveau-né est-elle facile à utiliser ?	☐	☐	☐	☐	☐
Correspond-elle à vos besoins ?	☐	☐	☐	☐	☐
15. La carte de poche pour les enfants > 1 mois est-elle facile à utiliser ?	☐	☐	☐	☐	☐
Correspond-elle à vos besoins ?	☐	☐	☐	☐	☐

16. Quelles informations vous manquent dans les recommandations ?

17. Autres commentaires / suggestions:

18. Y-a-t-il d'autres médicaments pour lesquels vous aimeriez avoir des recommandations au sujet du TDM ? ☐ oui ☐ non

Si oui, lesquels :

Merci de votre collaboration !
Questionnaire à renvoyer par e-mail jusqu'au 21.12.09:
claudia.zaugg@hcuge.ch ou par courrier interne (Claudia Zaugg, Pharmacie HUG).

Annexe 9

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

HUG Hôpitaux Universitaires de Genève

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 (Clcréat<50 ml/min)

POSOLOGIE

Nouveau-né et prématuré
Administration à intervalle prolongé (EID)

GENTAMICINE (Taux résiduel ciblé : ≈ 1 mg/L)	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

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

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

HUG Hôpitaux Universitaires de Genève

- 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 3ème** 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 3ème 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 béta-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'immaturité de la fonction rénale**, le contrôle de la concentration se fait habituellement avant la 3ème dose, à l'équilibre. En cas de suspicion de problèmes rénaux particuliers au début du traitement, suivre le « protocole 1ère 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 3e dose.
	36 heures	Augmenter l'intervalle actuel à 48 heures, continuer avec cet intervalle. Refaire un dosage avant la 3e 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 3e dose.
	48 heures	Diminuer l'intervalle à 36 heures. Refaire un dosage avant la 3e dose.

A DOSER UNIQUEMENT SI INDIQUÉ : 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.

PROTOCOLE 1ÈRE DOSE si suspicion atteinte rénale Donner la 1ère 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 3ème 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 3ème 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 3ème 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 3ème 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 néonatologie, 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 monitorage 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 ototoxique 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: Acorn 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. 15th ed. 2008 Lexicomp / Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND, Baliatsa DV et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics 2004;114:e111-8. / 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;CD005091 / Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L et al. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F294-300 / 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, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet 2009;48:71-88 / Henderson JL, Polk RE, Kline BJ. In vitro inactivation of gentamicin, tobramycin, and netilmicin by carbenicillin, azlocillin, or mezlocillin. Am J Hosp Pharm 1981;38: 1167-70 / 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.

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

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 Taux résiduel ciblé : 5-10 mg/L (infections sévères 10 – 20 mg/L)	Age gestationnel [semaines]	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
	< 26	15	24
	27 – 34	15	18
	35 – 42	15	12
	≥ 43	15	8

Enfant > 1 mois – 18 ans

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

Administration

- Perfusion IV sur 60 minutes par VVP, concentration max. 5 mg/mL, débit max.15 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/utilismedic/ped_admin_medic_inj.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 4ème 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.

$$dose_{nouvelle} = \frac{concentration_{ciblée} \times dose_{ancienne}}{concentration_{mesurée}}$$

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 évènements 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 monitorage 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 60 minutes) mais peut aller jusqu'à 3 heures chez le nouveau-né et le prématuré. La vancomycine se distribue dans tous les tissus et liquides, mais la pénétration dans le LCR est faible (7-14%), bien qu'elle augmente en cas de méningite. La vancomycine est éliminée essentiellement par les reins. 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 5 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: Acorn Publishing / The Harriet Lane handbook of pediatric antimicrobial Therapy. 1st ed. 2009 Philadelphia: Elsevier Mosby / Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 15th ed. 2008 Lexicomp / Neonatal formulary. Online comments. 4 ed. Vol. 2003 London: BMJ / de Hoog M, Mouton JW, van den Anker JN. Vancomycin: pharmacokinetics and administration regimens in neonates. Clin Pharmacokinet 2004 ;43:417-40 / Moise-Broder PA. Vancomycine. Dans: *Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*.,Burton ME et al. Editors. 2006 Lippincott Williams & Wilkins. p. 328-40 / Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm 2009;66:82-98 / Plan O, Cambonie G, Barbotte, E et al. Continuous-infusion of vancomycin therapy for preterm neonates with suspected or documented Gram-positive infections: a new dosage schedule. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2008;93:F418-21 / Borderon JC, Laugier J, Chamboux C et al. [Continuous infusion of vancomycin during the neonatal period]. Pathol Biol (Paris) 1994;42:525-9 (abstract) / Pawlotsky F, Thomas A, Kergueris MF et al. Constant rate infusion of vancomycin in premature neonates: a new dosage schedule. Br J Clin Pharmacol 1998;46:163-7.

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