

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

## Messages clés :

- Pour les enfants de > 1 mois, administration en une dose par jour (once daily dosing, **ODD**, intervalle 24h).
- Pour les nouveau-nés et prématurés, administration en une dose toutes les 24h à max 48 heures (extended interval dosing, **EID**, intervalle >24h).
- Pas de mesure du taux pic avec les schémas ODD et EID en routine.
- Le schéma MDD (multiple daily dosing, **MDD**) avec mesure des taux pic et résiduel est maintenu en cas d'insuffisance rénale ( $Cl_{créat} < 50$  ml/min), ou de situations cliniques particulières

## POSOLOGIE

Nouveau-né et prématuré				
Administration à intervalle prolongé (EID)				
GENTAMICINE	Age gestationnel [semaines]	Age postnatal [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	

- Le schéma posologique prend en compte l'immaturation de la fonction rénale, le contrôle de la concentration se fait habituellement avant la 3<sup>e</sup> dose, à l'équilibre. En cas de suspicion d'atteinte rénale (diurèse < 1 mL/kg/h dès deux jours de vie) au début du traitement, suivre le « protocole 1<sup>ère</sup> dose » tenant compte de l'accumulation à venir.
- Si durée de traitement >5 jours, contrôler le taux résiduel (Cmin) et la fonction rénale au min 1x/sem en particulier lors de facteurs de risques. Les risques/ bénéfices sont à discuter au cas par cas si difficultés/ limitations liées aux prélèvements sanguins. Consulter les **infectiologues au 33763**.

## Enfants > 1 mois à 18 ans

### Administration en une dose journalière (ODD)

- L'**administration usuelle** se fait en **ODD**.
- Certaines indications peuvent nécessiter une prescription en **MDD** -> **ad infectiologue (33763)**
  - insuffisance rénale (IR)
  - brûlures étendues, présence d'un troisième secteur, choc, méningite, endocardite en fonction des germes

<b>GENTAMICINE</b> 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
<b>AMIKACINE</b> Taux résiduel ciblé : < 2.5 mg/L	15 – 22.5 mg/kg toutes les 24 heures, max. 1.5 g/jour
	<i>Pour certaines indications (p.ex. neutropénie, mucoviscidose), des doses plus élevées peuvent être nécessaires -&gt; ad infectiologue (33763)</i>

### Administration en doses journalières multiples (MDD) et insuffisance rénale

GENTAMICINE	Clairance créatinine	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux pic ciblé : 5 à 10 mg/L Taux résiduel ciblé : ≤ 2 mg/L	> 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	Clairance créatinine	Dose [mg/kg/dose]	Intervalle [heures]
Taux pic ciblé : 20 à 30 mg/L Taux résiduel ciblé : < 7.5 mg/L	> 50 ml/min	5 - 7.5	8
	30 - 50 ml/min		12
	10 - 29 ml/min		18 - 24
	< 10 ml/min ; hémodialyse		48

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

### ADMINISTRATION

- Schéma ODD : perfusion IV sur 30 à 60 minutes. Dilution avec Glucose 5% ou NaCl 0.9%.
- Schémas MDD : administration en IV lent sur 3-5 min ou en IM possible
- Concentration de la perfusion :
  - Gentamicine: 0.1 – 2 mg/mL, max. 10 mg/mL
  - Amikacine : ≤ 5 mg/mL
- Infos détaillées: **Info pharmaceutique (31080)** ou [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped\\_admin\\_medic\\_inj.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/ped_admin_medic_inj.pdf)

### TDM

- Faire un suivi des taux (TDM) **si** le traitement est poursuivi pendant **> 48 heures**
- **Le taux résiduel (Cmin) est mesuré avant la 3<sup>e</sup> dose** car l'état d'équilibre est généralement atteint après 3 doses.

Si la **durée du traitement est >5 jours**, en ODD ou MDD : contrôle du taux résiduel (Cmin) et de la fonction rénale au minimum 1x/semaine et au minimum 2x/semaine si facteurs de risques :

- Age < 2 ans (Risques/ bénéfices à discuter au cas par cas si difficultés/ limitations liées aux prélèvements sanguins)
- Néphropathie préexistante ou concomitante, péjoration de la fonction rénale (GFR < 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), protéinurie, HTA, troubles électrolytiques : hypoK, hypoMg
- Déshydratation, hypoalbuminémie, hypovolémie, états de choc, insuffisance ventriculaire gauche, mucoviscidose, brûlure étendues, troisièmes secteur, ascite, sepsis, obésité
- Association avec des traitements diurétiques et/ ou néphrotoxiques (IEC, AINS, vancomycine...), et /ou ototoxiques (vancomycine, furosémide, cisplatine...)
- Posologies supérieures aux recommandations habituelles
- **Le taux pic (Cmax) ne doit pas être contrôlé en routine.** Il devrait être mesuré si :
  - Administration selon un schéma MDD afin de surveiller l'effet antibactérien (contrôle au minimum 1x/sem dans les situations suivantes :
    - infection sévère et prolongée
    - déshydratation, hypoalbuminémie, hypovolémie, états de choc, insuffisance ventriculaire gauche, mucoviscidose, brûlure étendues, troisièmes secteur, ascite, sepsis
    - troubles auditifs préexistants
    - association avec des médicaments ototoxiques
  - Posologies supérieures aux recommandations habituelles
  - Non-réponse au traitement
  - Nécessité d'estimation de la demi-vie
  - Nouveau-né: administration de doses < 4 mg/kg (gentamicine)

Le taux pic est mesuré après la 3<sup>e</sup> 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) à l'équilibre.  
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 ou très bas, s'assurer qu'il n'y a pas un problème pré-analytique (prélèvement sur la voie d'administration du médicament ou sur une chambre implantable, extravasation du médicament, mauvais moment de prélèvement, présence de bêta-lactames dans l'échantillon et délai > 2 heures entre le prélèvement et l'analyse) ou de prescription (surdosage, intervalle raccourci).
- Pour des questions sur le TDM, l'adaptation en fonction des taux et effets indésirables : contacter la **pharmacologie clinique au 32747**

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

Nouveau-né et prématuré		
GENTAMICINE		
PROTOCOLE STANDARD, MESURE DU TAUX A L'EQUILIBRE Taux résiduel ciblé ≈ 1 mg/L		
Taux résiduel	Intervalle actuel	Action proposée
< 0.5 mg/L	24 heures	Si la dose est correcte, continuer le traitement sans changement.
	36 heures	Raccourcir l'intervalle à 24 heures. Contrôler le taux résiduel avant la 3 <sup>e</sup> dose.
	48 heures	Raccourcir l'intervalle à 36 heures. Contrôler le taux résiduel avant la 3 <sup>e</sup> dose.
> 2 mg/L	24 heures	Augmenter l'intervalle actuel à 36 heures, continuer avec cet intervalle. Contrôler le taux résiduel avant la 3 <sup>e</sup> dose.
	36 heures	Augmenter l'intervalle actuel à 48 heures, continuer avec cet intervalle. Contrôler le taux résiduel avant la 3 <sup>e</sup> dose.
	48 heures	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler le taux résiduel après 24 heures.
> 3 mg/L	(Correcte pour l'âge)	Ne pas donner la prochaine dose. Contrôler le taux résiduel après 24 heures.
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 1 <sup>ÈRE</sup> DOSE si suspicion atteinte rénale (diurèse < 1 mL/kg/h dès 2j de vie) Donner la 1 <sup>ère</sup> dose selon schéma de posologie, faire une mesure du taux résiduel 24 heures après l'administration	
Taux résiduel	Action proposée
< 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 le taux résiduel après 24 heures et adapter la posologie en conséquence.

Enfants > 1mois à 18 ans	
GENTAMICINE	
Régime thérapeutique en une dose journalière (ODD) Taux résiduel ciblé ≤ 1 mg/L	
Taux résiduel > 1 mg/L	Augmenter l'intervalle de 12 heures, contrôler le taux résiduel avant la 3 <sup>e</sup> dose
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 résiduel > 2 mg/L	Augmenter l'intervalle, adapter la dose au besoin. Contrôler le taux résiduel avant la 3 <sup>e</sup> dose et le taux pic 30 min après la 3 <sup>e</sup> dose.
Taux 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 la 3 <sup>e</sup> dose et le taux pic 30 min après la 3 <sup>e</sup> dose.
Taux pic > 10 mg/L	Diminuer la dose proportionnellement à la diminution souhaitée du taux pic. Contrôler le taux pic 30 min après la 3 <sup>e</sup> dose.

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

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

### INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

- La gentamicine et l'amikacine sont des antibiotiques de type aminoglycosides (aminosides).
- L'activité bactéricide des aminosides par inhibition de la synthèse des protéines est concentration-dépendante : les **effets antibactériens dépendent de la concentration sérique maximale atteinte** (= taux pic, taux post-dose) qui devrait être supérieure à 5 mg/L (gentamicine) resp. 20 mg/L (amikacine). Elle s'accompagne d'un effet post-antibiotique prolongé (6-12 heures). L'effet thérapeutique est maximal si le ratio Cmax/CMI est ≥ 8 à 10.
  - La marge thérapeutique des aminosides est étroite. La néphrotoxicité et l'ototoxicité sont les effets indésirables les plus redoutés. La durée de traitement est un facteur de risque important.
  - La **néphrotoxicité** est indépendante du taux pic (Cmax), elle serait liée au taux résiduel (Cmin). En cas de traitement prolongé, il est recommandé de cibler en schéma ODD des taux résiduels de 1 mg/L (gentamicine) et de 2.5 mg/L (amikacine). La toxicité est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Une diminution de la clairance rénale (augmentation de la créatinine sérique) n'apparaît normalement qu'après 5 à 10 jours de traitement. Les principaux facteurs de risque associés à un risque augmenté de néphrotoxicité sont :
    - Durée du traitement (gentamicine: ↑ > 3 jours; ↑↑ >> 10 j)
    - Co-médication avec médicaments néphrotoxiques (ex. AINS, furosémide, vancomycine)
    - Concentration résiduelle (Cmin)
    - Diminution de la fonction rénale et néphropathie préexistante
    - Gentamicine: schéma d'administration MDD (vs ODD)
  - La relation concentration – **ototoxicité** n'est pas clairement établie mais un lien avec la Cmax n'est pas totalement exclu. Les effets **ototoxiques** sont de type cochléotoxique et/ou vestibulotoxique, l'atteinte cochléaire pouvant être irréversible. L'ototoxicité peut progresser à l'arrêt du traitement, les aminoglycosides étant éliminés plus lentement des fluides de l'oreille interne que du sérum. Les facteurs de risque principaux sont :
    - Durée de traitement (> 7 jours)
    - Dose cumulative
    - Facteurs génétiques (mutations mitochondriales)
    - Environnement bruyant (notamment dans l'unité de soins)
    - Diminution de la fonction rénale
    - Co-médication par médicaments ototoxiques (diurétiques de l'anse, vancomycine, cisplatine)
 L'incidence de la toxicité cochléaire chez les nouveau-nés est estimée à 0.4 à 2.1%.
- **Schémas posologiques** : les aminosides ont été administrés longtemps en plusieurs doses par jour, toutes les 8 à 12 heures (MDD). Depuis plusieurs années, plusieurs études ont évalué l'administration en une seule dose par jour (**schéma 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.

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

- Les méta-analyses des études néonatales et pédiatriques ont montré une supériorité de l'ODD vs le MDD pour atteindre des concentrations pic et résiduelles ciblées. Une supériorité en termes d'efficacité n'est pas démontrée. Une réduction du risque de néphrotoxicité primaire n'a pas été démontrée en pédiatrie et néonatalogie, mais chez l'adulte. Chez les enfants, le risque de la néphrotoxicité secondaire (défini comme la présence d'une protéinurie et de phospholipides dans les urines) était diminué avec le schéma ODD. Une réduction du risque de l'ototoxicité n'a pas été démontrée.
- Le schéma ODD permet d'atteindre des taux pic suffisamment élevés, le monitoring du taux pic n'est plus recommandé avec ce schéma de traitement, sauf dans des situations particulières.
- L'application du schéma proposé pour la gentamicine en néonatalogie a montré sur une population de patients des HUG qu'il permettait de réduire significativement le nombre de prélèvements sanguins (87% des patients ayant <2 taux prélevés) avec 69% de taux résiduels < 1 mg/L
- **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 tissulaire des aminoglycosides devient importante en cas de traitement de longue durée (> 10 jours) ou en cas de traitement à répétition et le risque d'effets néphro- ou ototoxiques augmente avec la durée du traitement. Le risque de néphrotoxicité augmente également lors de traitement néphrotoxique concomitant (ex. indométacine, furosémide).

Questions sur infection / indication des aminoglycosides : **infectiologie 33763**

Questions sur TDM, adaptation dose/taux et effets indésirables sévères : pharmacologie clinique **32747**

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

**Références** : Young T, Mangum B. Neofax 2010. 23 ed. 2010 Montvale: Thomson Reuters / 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 and neonatal dosage handbook. 18<sup>th</sup> ed. 2011-2012 Lexicomp / Contopoulos-Ioannidis DG et al. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. Pediatrics 2004;114:e111-8. / Rao SC et al. 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, 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. 6 ed. Vol. 2011 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 et al. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clin Pharmacokinet 2009;48:71-88 / Henderson JL et al. 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 et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides : a meta-analysis. BMJ 1996;312:338-44 / König K et al. Gentamicin trough levels using a simplified extended-interval dosing regimen in preterm and term newborns. Eur J Pediatr 2015;174:669-73 / Fonzo-Christe C et al. Impact of Clinical Decision Support Guidelines on Therapeutic Drug Monitoring of Gentamicin in Newborns. Ther Drug Monit 2014;36:656-662 / Zimmerman E et al. J Perinatol 2013;33 <http://www.nature.com/articles/jp2012105?message=remove> / Borradori C, et al. Risk factors of sensorineural hearing loss in preterm infants. Biol Neonate 1997; 71: 1-10 / de Hoog, M et al. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss. J Pediatr 2003;142:41-6 / Robertson, CM et al. Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure. Acta Paediatr 2006;95:214-23 / Fligor, BJ et al. Factors associated with sensorineural hearing loss among survivors of extracorporeal membrane oxygenation therapy. Pediatrics 2005;115: 1519-28 / FuchsA et al. Gentamicin Exposure and Sensorineural Hearing Loss in Preterm Infants. [PLoS One](http://www.plosone.org). 2016;11:e0158806