

Guide clinique destiné aux pharmaciens

# Initiation et suivi des aminosides par voie parentérale

CISSS de Lanaudière

Mars 2022 (Mise à jour : 2022/04/11)

---

# TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS.....	2
TOBRAMYCINE/GENTAMICINE chez l'adulte .....	3
Quel poids utiliser pour les calculs de dose? .....	3
Régime à haute dose et intervalle étendu .....	3
Régime traditionnel.....	5
Hémodialyse (HD).....	6
Thérapie de remplacement rénal continu (TRRC).....	7
Tobramycine/gentamicine IV en dialyse péritonéale (DPAC ou DPA).....	8
Tobramycine/gentamicine intrapéritonéale (IP) .....	9
Grossesse .....	10
TOBRAMYCINE/GENTAMICINE en pédiatrie .....	11
Quel poids utiliser pour les calculs de dose? .....	11
Régime à haute dose et intervalle étendu .....	11
Régime traditionnel.....	12
AMIKACINE chez l'adulte .....	14
Quel poids utiliser pour les calculs de dose? .....	14
Régime à haute dose et intervalle étendu .....	14
Régime traditionnel.....	16
Hémodialyse (HD).....	17
Thérapie de remplacement rénal continu (TRRC).....	18
Amikacine IV en dialyse péritonéale (DPAC ou DPA).....	19
Amikacine intrapéritonéale (IP).....	20
Grossesse .....	21
AMIKACINE en pédiatrie.....	22
Quel poids utiliser pour les calculs de dose? .....	22
RÉFÉRENCES.....	24

## ABRÉVIATIONS

AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ARA	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
CLCr	Clairance de la créatinine (unité : mL/min)
$C_{\text{post-HD}}$	Concentration sérique de l'aminoside mesurée immédiatement après la fin de l'hémodialyse (unité : mg/L)
$C_{\text{pré-HD}}$	Concentration sérique de l'aminoside mesurée juste avant l'hémodialyse (unité : mg/L)
Creux (ou $C_{\text{min}}$ )	Concentration sérique de l'aminoside mesurée juste avant la prochaine dose (unité : mg/L)
DDC	Dose de charge
DFG	Débit de filtration glomérulaire (unité : mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )
DPA	Dialyse péritonéale automatisée
DPAC	Dialyse péritonéale ambulatoire continue
HD	Hémodialyse
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II
IP	Intrapéritonéal
Pic (ou $C_{\text{max}}$ )	Concentration sérique de l'aminoside mesurée entre 30 et 90 minutes suivant la fin de la perfusion de l'aminoside (moment de prélèvement variable selon le régime choisi; haute dose intervalle étendu ou traditionnel) (unité : mg/L)
PK	Pharmacocinétique
TRRC	Thérapie de remplacement rénal continue ⇒ Hémofiltration veno-veineuse continue (CVVH) ⇒ Hémodialyse veno-veineuse continue (CVVHD) ⇒ Hémodiafiltration veno-veineuse continue (CVVHDF)
Vd	Volume de distribution (unité : L/kg)

LÉGENDE :



Option à privilégier (si possible)

Population particulière (hémodialyse, dialyse péritonéale, grossesse, etc.)

Régime haute dose et intervalle étendu

Régime traditionnel

Poids à utiliser pour le calcul

# TOBRAMYCINE/GENTAMICINE CHEZ L'ADULTE

## QUEL POIDS UTILISER POUR LES CALCULS DE DOSE?

Population		Poids à utiliser
Poids insuffisant	Poids réel inférieur au poids idéal	Poids réel
Poids normal	Poids réel = 100-120% du poids idéal	Poids réel ou idéal
Obèse	Poids réel supérieur à 120% du poids idéal	Poids de dosage
Hémodialyse ou dialyse péritonéale	Poids normal (poids sec = 100-120% du poids idéal)	Poids sec
	Obèse (poids sec supérieur à 120% du poids idéal)	Poids de dosage
Surcharge liquidienne (ex. ascite, 3 <sup>e</sup> espace)		Poids de dosage + poids de la surcharge (poids de surcharge = poids réel – poids sec)

### Formules

- ▶ Poids de dosage (ou poids ajusté) = poids idéal + 0,4 (poids réel – poids idéal)
- ▶ Poids idéal :
  - ⇒ Homme:  $50 + 2,3$  (taille en pouces – 60)
  - ⇒ Femme:  $45,5 + 2,3$  (taille en pouces – 60)

## RÉGIME À HAUTE DOSE ET INTERVALLE ÉTENDU

### Contre-indications (à l'utilisation du régime haute dose et intervalle étendu)

- ▶ Hémodialyse ou insuffisance rénale sévère (DFG inférieur à 20-30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- ▶ Hyperclairance: DFG supérieur à 160 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les hommes et supérieur à 150 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les femmes (ex. chirurgie, sepsis, trauma, grands brûlés)
- ▶ Synergie pour infection à gram positifs (ex. endocardite)
  - ⇒ **Exception** : endocardite à *Streptococcus viridans* ou *Streptococcus gollolyticus (bovis)*


### Précautions (à l'utilisation du régime haute dose et intervalle étendu)

- ▶ Ascite ou insuffisance hépatique sévère (altération du volume de distribution)
- ▶ Handicap auditif ou vestibulaire
- ▶ Femmes enceintes (voir section « grossesse » du présent guide au besoin)

### Doses initiales

- ▶ Dose usuelle : 5 mg/kg IV q24 h (jusqu'à 7 mg/kg IV q24 h si germes multirésistants)
- ▶ Endocardite à *Streptococcus viridans* ou *Streptococcus gollolyticus (bovis)* : 3 mg/kg IV q 24 h

### AJUSTEMENT SELON LA FONCTION RÉNALE (POUR UNE DOSE STANDARD DE 5 MG/KG)

Option #1 : intervalle fixe aux 24 h 		
CLCr (mL/min)	Dose (mg/kg)	Intervalle (h)
Supérieure à 80	5	24
60-80	4	24
40-59	3,5	24
30-39	2,5	24
Inférieure à 30	Régime traditionnel indiqué	

Option #2 : intervalle variable (applicabilité plus difficile en pratique)		
CLCr (mL/min)	Dose (mg/kg)	Intervalle (h)
Supérieure à 60	5	24
40-59	5	36
20-39	5	48
Inférieure à 20	Régime traditionnel indiqué	

## Dosages sériques<sup>1</sup>

- ▶ Suivi des creux : suffisant pour assurer l'élimination adéquate
- ▶ Suivi des pics et creux : dans les rare cas où l'on souhaite individualiser les paramètres pharmacocinétiques<sup>2</sup>
- ▶ Suivi des dosages aléatoires (8-12 h post-dose) : **seulement pour les doses de 5 ou 7 mg/kg/jour**

## NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS

- ▶ Creux ( $C_{\min}$ ) : inférieur à 0,5-1 mg/L (idéalement indétectable)
- ▶ Pic ( $C_{\max}$ ) [À titre indicatif seulement, peu étudié] :
  - ⇒ Infection légère : 12-16 mg/L
  - ⇒ Infection modérée : 16-20 mg/L
  - ⇒ Infection sévère : 20-25 mg/L
- ▶ Dosage aléatoire (8-12h post-dose) :
  - ⇒ Nomogramme Hartford (gentamicine/tobramycine 7 mg/kg/jour)
  - ⇒ Nomogramme Urban-Craig (gentamicine/tobramycine 5 mg/kg/jour)

## POUR QUI FAIRE UN DOSAGE SÉRIQUE ? (liste non-exhaustive)

- ▶ Plus de 65 ans
- ▶ Insuffisance rénale (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou fonction rénale instable
- ▶ Prise concomitante de médicaments néphrotoxiques (ex. vancomycine, AINS, IECA, ARA, etc.)
- ▶ Patients dans un état critique ou séjournant aux soins intensifs
- ▶ Volume de distribution augmenté (ex. surcharge, ascite, 3<sup>e</sup> espace)
- ▶ Femmes enceintes
- ▶ Traitement de plus de 3-5 jours anticipé

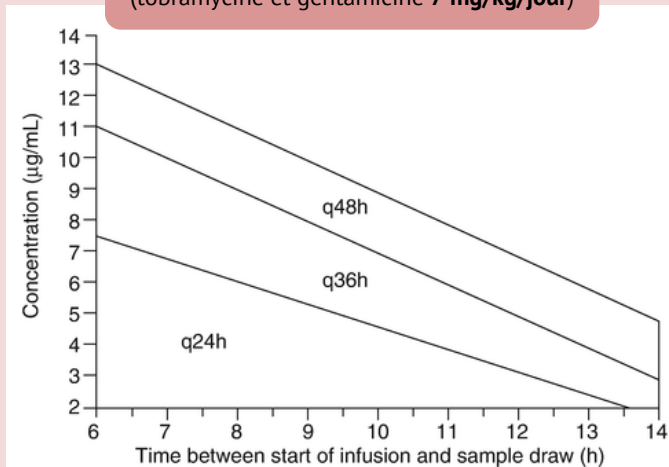
**Un dosage sérique n'est pas requis pour tous les patients !**

Ne pas faire de dosage d'emblée si : jeune patient, fonction rénale normale, courte durée de traitement prévue, etc.

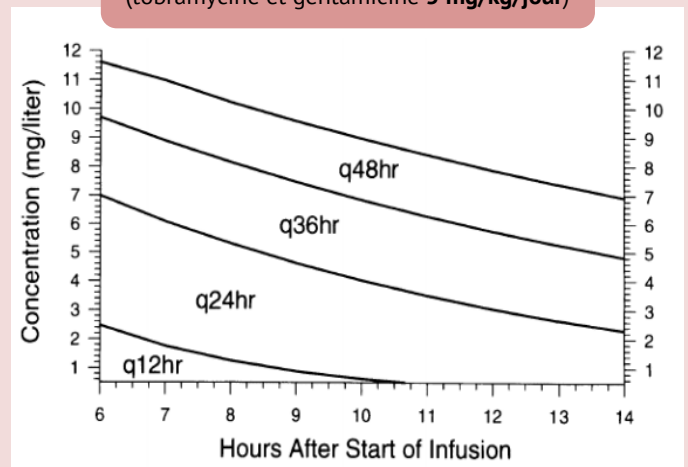
## QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosage précoce : état d'équilibre atteint rapidement; inutile d'attendre la 3<sup>e</sup> ou la 4<sup>e</sup> dose pour faire le dosage
  - ⇒ Option #1 : creux avant la 2<sup>e</sup> dose
  - ⇒ Option #2 : dosage aléatoire 8 à 12 h suivant la 1<sup>ère</sup> dose (**seulement pour les doses de 5 ou 7 mg/kg/jour**)
- ▶ Dosages sériques subséquents (si indiqués) : aux changements de doses puis 1 fois par semaine

Nomogramme **Hartford**  
(tobramycine et gentamicine **7 mg/kg/jour**)



Nomogramme **Urban-Craig**  
(tobramycine et gentamicine **5 mg/kg/jour**)



1.  $C_{\max}$ : 60-90 minutes après la fin de la perfusion (haute dose intervalle étendu) ou 30 minutes après la fin de la perfusion (régime traditionnel);  $C_{\min}$  juste avant la dose  
2. Indication d'individualisation des paramètres PK : Vd significativement altéré (ex. ascite, insuffisance cardiaque, déshydratation, chirurgie majeure)

## RÉGIME TRADITIONNEL

### Doses initiales

- ▶ Dose de charge usuelle : 2 mg/kg IV (ou 3 mg/kg pour couverture *Pseudomonas*)
  - ⇒ Aucun ajustement selon la fonction rénale
- ▶ Dose de maintien usuelle : 1,5-2 mg/kg IV q8 h
- ▶ Dose synergie (gram positifs) : 1 mg/kg IV q8 h
- ▶ Exception : endocardite à *Streptococcus viridans* ou *Streptococcus gollolyticus (bovis)* → 3 mg/kg IV q 24 h

### AJUSTEMENT SELON FONCTION RÉNALE

CLCr (mL/min)	Dose de maintien usuelle (mg/kg)	Synergie gram positifs (mg/kg)	Intervalle (h)
Supérieure à 60	1,7	1	8
40-59	1,7	1	12
20-39	1,7	1	24
Inférieure à 20	Suivi des dosages sériques après la dose de charge; redonner lorsque $C_{min}$ inférieure à 1 mg/L		

### Dosages sériques<sup>1</sup>

- ▶ Suivi des pics et creux

### NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS

- ▶ Creux ( $C_{min}$ ) : inférieur à 1-2 mg/L
- ▶ Pic ( $C_{max}$ ) : variable selon l'indication clinique

Infection	Pic ( $C_{max}$ ) visé (mg/L)
⇒ Synergie gram positifs (ex. endocardite)	3-5
⇒ Cystite	4-6
⇒ Atteinte inflammatoire pelvienne ⇒ Pyélonéphrite ⇒ Péritonite ⇒ Infection des tissus mous	6-8
⇒ Sepsis ⇒ Neutropénie fébrile ⇒ Pneumonie ⇒ Infection à <i>Pseudomonas</i> (sauf urinaire) ⇒ Ostéomyélite/infection touchant articulations	8-10
⇒ Fibrose kystique	10-15

### QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?


- ▶ Atteinte de l'état d'équilibre nécessaire pour suivi des pics et creux; généralement atteint autour de la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> dose
- ▶ Creux avant et pic après la 4<sup>e</sup> dose
- ▶ Dosages sériques subséquents (si indiqués) : aux changements de doses, puis 1 fois par semaine

1.  $C_{max}$ : 60-90 minutes après la fin de la perfusion (haute dose intervalle étendu) ou 30 minutes après la fin de la perfusion (régime traditionnel);  $C_{min}$  juste avant la dose




Généralités

- ▶ Régime traditionnel uniquement (régime à haute dose et intervalle étendu contre-indiqué)
- ▶ Tobramycine/gentamicine administrée APRÈS la dialyse
- ▶ Tobramycine/gentamicine éliminée de 25 à 70% par la dialyse (variable selon type de filtre, durée et type de dialyse)

Doses initiales 

- ▶ Dose de charge : 2 à 3 mg/kg IV
- ▶ Doses de maintien selon l'indication clinique :

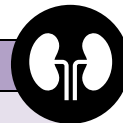
Indications	Dose de maintien	Commentaire(s)
Cystite Synergie gram positifs	DDC x 1, puis 1 mg/kg post-HD	Redonner une dose lorsque : ⇒ C <sub>pré</sub> ou C <sub>post-HD</sub> inférieure à 1 mg/L
Infection urinaire modérée à sévère	DDC x 1, puis 1-1,5 mg/kg post-HD	Redonner une dose lorsque : ⇒ C <sub>pré-HD</sub> inférieure à 1,5-2 mg/L <u>ou</u> ⇒ C <sub>post-HD</sub> inférieure à 1 mg/L
Infection sévère à gram négatifs	DDC x 1, puis 1,5-2 mg/kg post-HD	Redonner une dose lorsque : ⇒ C <sub>pré-HD</sub> inférieure à 3-5 mg/L <u>ou</u> ⇒ C <sub>post-HD</sub> inférieure à 2 mg/L

Dosages sériques 

- ▶ Creux (C<sub>pré-HD</sub> ou C<sub>post-HD</sub>) :
  - ⇒ C<sub>pré-HD</sub> prélevé dans les 30 minutes précédant le début de la dialyse
  - ⇒ C<sub>post-HD</sub> prélevé immédiatement après la fin de la dialyse (phase de redistribution après la dialyse pourrait fausser le résultat d'un dosage obtenu trop tardivement)
- ▶ Pic (C<sub>max</sub>) : pas de routine

**QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?**

- ▶ Dosage sérique initial (à répéter jusqu'à l'atteinte de la cible souhaitée) :
  - ⇒ Creux (C<sub>pré-HD</sub>) avant la prochaine dialyse
- ▶ Dosages sériques subséquents :
  - ⇒ Creux (C<sub>pré-HD</sub>) une fois par semaine une fois la cible atteinte et la dose stable (traitement prolongé)



### Généralités

- ▶ La clairance de la tobramycine et de la gentamicine IV chez les patients sous TRRC est variable selon la technique d'hémodiffusion, le type de filtre utilisé, ainsi que le débit d'hémodiffusion.
- ▶ Une surveillance étroite de la réponse clinique, de l'innocuité et de l'atteinte des cibles thérapeutiques est requise.

### Doses initiales



**Tobramycine** \* CVVH/CVVHD/CVVHDF : pour un débit d'ultrafiltration de 1-2 L/heure \*

Indication	Dose de charge	Dose de maintien
Infection urinaire non sévère	2-3 mg/kg IV x 1	1 mg/kg/dose IV q24-36 h ▶ Répéter la dose lorsque le dosage sérique est inférieur à 1 mg/L
Infection urinaire modérée à sévère	2-3 mg/kg IV x 1	1-1,5 mg/kg/dose IV q24-36 h ▶ Répéter la dose lorsque le dosage sérique est inférieur à 1,5-2 mg/L
Infection systémique à gram négatifs	2-3 mg/kg IV x 1	1,5-2,5 mg/kg/dose IV q24-48 h ▶ Répéter la dose lorsque le dosage sérique est inférieur à 2 mg/L

**Gentamicine** \* CVVH/CVVHD/CVVHDF : pour un débit d'ultrafiltration de 20-25 mL/kg/heure ou 1500-3000 mL/heure \*

Indication	Dose de charge	Dose de maintien
Synergie gram positif	2-3 mg/kg IV x 1	1-1,5 mg/kg/dose IV q24-36 h ▶ Répéter la dose lorsque le dosage sérique est inférieur à 1 mg/L
Infection urinaire	2-3 mg/kg IV x 1	1-1,5 mg/kg/dose IV q24-36 h ▶ Répéter la dose lorsque le dosage sérique est inférieur à 1,5-2 mg/L
Infection systémique à gram négatifs	N/A	2,5-3 mg/kg/dose (jusqu'à 5 mg/kg/dose) IV q24-48 h ▶ Aucune donnée quant au dosage pour lequel la dose peut être répétée (il semble adéquat de répéter la dose lorsque le dosage sérique est inférieur à 2 mg/L)

### Dosage sérique



- ▶ Dosage sérique aléatoire
- ▶ Suivi du pic (alternative)

### NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS



- ▶ Dosage sérique aléatoire visé → voir tableau ci-haut
- ▶ Pic : 7-10 mg/L

### QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosage sérique aléatoire : à prélever 24 h après la dose initiale
- ▶ Pic : à prélever 2 h après la dose initiale





## DPAC vs DPA

### **Dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC)**

- ▶ Type de dialyse péritonéale **le plus répandu**
- ▶ Ne nécessite pas de machine pour effectuer les échanges. Une solution de dialysat est perfusée 4 à 5 fois/jour dans la cavité péritonéale. Le dialysat est laissé pendant 4 heures pendant la journée et de 8 à 12 heures la nuit. La solution est drainée manuellement.

### **Dialyse péritonéale automatisée (DPA)**

- ▶ La DPA utilise un dispositif automatisé qui effectue de multiples échanges la nuit, parfois avec un cycle pendant la journée. Il en existe 3 types :
  1. La dialyse péritonéale cyclique continue : un long échange de jour (12 à 15 heures) et 3 à 6 échanges par nuit
  2. La dialyse péritonéale intermittente nocturne : plusieurs échanges de nuit (aucun échange de jour)
  3. La dialyse péritonéale à flux et à reflux : processus automatisé qui remplit et draine le liquide de dialyse mais en retient une proportion déterminée afin que le péritoine ne se vide jamais complètement.

## Généralités

- ▶ Usage d'aminosides IV chez les patients sous dialyse péritonéale associé à un risque important d'ototoxicité et de néphrotoxicité (à considérer si aucune autre option possible)
- ▶ Très peu de données dans la littérature appuyant l'usage de tobramycine/gentamicine en dialyse péritonéale; conduite suggérée basée principalement sur opinion d'experts

## Doses initiales



- ▶ 1,7 mg/kg IV q 48-72 h (à ajuster selon dosages sériques)

## Dosages sériques



- ▶ Dosage sérique aléatoire

## **NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS**



- ▶ Aucun niveau visé détaillé dans la littérature (un dosage sérique inférieur à 0,5-1 mg/L semble adéquat)

## **QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?**

- ▶ Dosage sérique précoce recommandé, mais aucun délai proposé dans la littérature (un dosage 24-48 h après la dose initiale semble adéquat)
  - ⇒ DPAC : prélèvement à faire avant un échange de dialyse péritonéale → éviter un prélèvement durant ou immédiatement après un échange (phase de redistribution pourrait fausser le résultat du dosage sérique)
  - ⇒ DPA : prélèvement à faire après la série de plusieurs échanges qui se déroulent habituellement la nuit



DPAC vs DPA (voir définitions à la page 8)

### Généralités

- ▶ Indiquée dans le traitement de la péritonite pour les patients sous dialyse péritonéale (en présence d'allergie aux beta-lactamines)

### Doses initiales



### Gentamicine

Dose de charge	Dose de maintien
<b>DPAC*</b>	
Administration intermittente (1 échange/jour)	
N/A	0,6 mg/kg IP q 24 h ⇒ À ajouter au dialysat lors de l'échange le plus long de la journée (nuit); le dialysat doit rester en place au moins 6 heures avant le drainage
Administration continue (dans tous les échanges)	
8 mg/L de dialysat ⇒ Lors du 1 <sup>er</sup> échange	4 mg/L de dialysat ⇒ Lors des échanges subséquents
<b>DPA</b>	
Aucune donnée disponible	

### Tobramycine

Dose de charge	Dose de maintien
<b>DPAC*</b>	
Administration intermittente (1 échange/jour)	
N/A	0,6 mg/kg IP q 24 h ⇒ À ajouter au dialysat lors de l'échange le plus long de la journée (nuit); le dialysat doit rester en place au moins 6 heures avant le drainage
Administration continue (dans tous les échanges)	
3 mg/kg IP x 1 ⇒ À ajouter au dialysat lors du 1 <sup>er</sup> échange	0,3 mg/kg IP ⇒ À ajouter au dialysat lors des échanges subséquents
<b>DPA</b>	
Administration continue (dans tous les échanges)	
1,5 mg/kg IP x 1 ⇒ À ajouter au dialysat lors de l'échange le plus long de la journée; le dialysat doit rester en place au moins 6 heures avant le drainage	0,5 mg/kg IP ⇒ À ajouter au dialysat lors de l'échange le plus long de la journée; le dialyse doit rester en place au moins 6 heures avant le drainage

\* En DPAC, si la diurèse résiduelle est supérieure à 100 mL/jour, majorer empiriquement les doses de 25 %.

### Dosages sériques



- ▶ Non recommandés de routine
  - ⇒ Peu, voire pas de bénéfice au suivi des dosages sériques chez les patients recevant tobramycine ou gentamicine par voie intrapéritonéale



### Innocuité

- ▶ Les aminosides traversent le placenta, mais n'ont pas d'effet tératogène chez les animaux
- ▶ Les données disponibles concernant l'utilisation de la tobramycine et de la gentamicine durant la grossesse sont rassurantes. Leur utilisation est compatible avec la grossesse, et ce, à tous les trimestres lorsque la situation clinique le justifie.

### Principes pharmacocinétiques

- ▶ La grossesse et la période de post-partum immédiat est associée à :
  - ⇒ Augmentation de la clairance rénale des aminosides (augmentation de la filtration glomérulaire et du flot sanguin rénal)
  - ⇒ Augmentation du volume de distribution (Vd) des aminosides (par augmentation du volume total d'eau corporelle et du volume plasmatique)
- ▶ Outre un temps de demi-vie plus court, les conséquences cliniques potentielles de ces changements pharmacocinétiques sont inconnues.

### Doses initiales

- ▶ Doses calculées selon le poids réel (c.-à-d. le poids actuel de la femme enceinte ou en post-partum)
- ▶ Le choix du **régime haute dose et intervalle étendu** vs **traditionnel** chez la femme enceinte ne fait pas consensus dans la littérature.
- ▶ Meilleure expérience clinique avec le régime traditionnel :
  - ⇒ Plusieurs centres hospitaliers québécois, dont le CHU Sainte-Justine, utilisent le régime traditionnel durant toute la grossesse et jusqu'à 1 mois après l'accouchement.
- ▶ Certaines données suggèrent que le régime haute dose et intervalle étendu serait autant, sinon plus efficace que le régime traditionnel pour la chorioamnionite, l'endométrite et la pyélonéphrite.

Indication	Posologie suggérée	
	Régime haute dose et intervalle étendu	Régime traditionnel
Cystite/Pyélonéphrite	5 mg/kg IV q24 h (max 500 mg)	1,5 à 2 mg/kg IV q8 h
Chorioamnionite/Endométrite	5 mg/kg IV q24 h (max 500 mg)	2 mg/kg IV x1, puis 1,5 mg/kg q8 h
Fibrose kystique	8 à 10 mg/kg IV q24 h	3 mg/kg IV q8 h

### Dosages sériques<sup>1</sup>

	Type de dosage	Moment du dosage	Niveau visé (mg/L)
Régime haute dose et intervalle étendu	Creux	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Dosage précoce : creux avant la 2<sup>e</sup> dose</li> <li>▶ Dosages subséquents (si indiqués) : aux changements de doses, puis une fois par semaine</li> </ul>	Creux inférieur à 0,5- 1 (idéalement indétectable)
Régime traditionnel	Pic et creux	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Dosage à l'équilibre : pic et creux sur la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> dose</li> <li>▶ Dosages subséquents (si indiqués) : aux changements de doses, puis une fois par semaine</li> </ul>	Pic : <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ 4-6 (cystite)</li> <li>▶ 6-8 (pyélonéphrite)</li> <li>▶ 7-10 (chorioamnionite, endométrite)</li> <li>▶ 8-12 (fibrose kystique)</li> </ul> Creux : inférieur à 0,5-2 (idéalement inférieur à 1)

### Autres suivis

- ▶ Idem à la population générale
- ▶ Suivi chez le nouveau-né exposé in utero à un aminoside :
  - ⇒ Évaluation de la fonction rénale du nouveau-né une semaine suivant la naissance
  - ⇒ Porter attention aux troubles de l'audition chez le nouveau-né; le suivi de l'audition effectué de routine est généralement suffisant

1. C<sub>max</sub>: 60-90 minutes après la fin de la perfusion (haute dose intervalle étendu) ou 30 minutes après la fin de la perfusion (régime traditionnel); C<sub>min</sub> juste avant la dose

# TOBRAMYCINE/GENTAMICINE EN PÉDIATRIE



## QUEL POIDS UTILISER POUR LES CALCULS DE DOSE?

Population		Poids à utiliser
Non-obèse	Poids réel = 100-120% du poids idéal	Poids réel
Obèse	Poids réel supérieur à 120% du poids idéal	Poids de dosage

### Formules<sup>1</sup> (1-17 ans)

- ▶ Poids de dosage (ou poids ajusté) = poids idéal + 0,4 (poids réel – poids idéal)
- ▶ Poids idéal (taille inférieure à 60 po) = (taille en cm)<sup>2</sup> x 1,65/1000
- ▶ Poids idéal (taille supérieure à 60 po)
  - ⇒ Garçon : 39 + 2,27 (taille en pouce – 60)
  - ⇒ Fille : 42,2 + 2,27 (taille en pouce – 60)

## RÉGIME À HAUTE DOSE ET INTERVALLE ÉTENDU

### Contre-indications (au régime haute dose et intervalle étendu en pédiatrie)

- ▶ Insuffisance rénale (CLCr inférieure à 50 mL/min)
- ▶ Synergie pour infection à gram positifs
- ▶ Hyperclairance (ex. grands brûlés)
- ▶ Altération du volume de distribution (ex. ascite)
- ▶ Méningite
- ▶ Endocardite
- ▶ Prophylaxie chirurgicale

### Doses initiales

#### PÉDIATRIE (1 MOIS ET PLUS)

- ▶ Dose usuelle : 8 mg/kg IV q24 h
- ▶ Pyélonéphrite aiguë : 5 mg IV q24 h
- ▶ Fibrose kystique : 8-10 mg/kg IV q24 h
- ▶ Endométrite : 5 mg/kg IV q24 h

### Dosages sériques<sup>2</sup>

- ▶ Suivi des creux : suffisant pour assurer élimination adéquate
- ▶ Suivi des pics : pas de routine

### NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS

- ▶ Creux (C<sub>min</sub>) inférieur à 0,5-1 mg/L (idéalement indétectable)
- ▶ Pic (C<sub>max</sub>) [À titre indicatif seulement, peu étudié] : 15-25 mg/L (jusqu'à 35 mg/L en fibrose kystique)

### QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ État d'équilibre atteint rapidement → inutile d'attendre la 3<sup>e</sup> ou la 4<sup>e</sup> dose pour faire le dosage
- ▶ Creux avant la 2<sup>e</sup> dose

1. Différentes méthodes sont disponibles pour estimer le poids idéal en pédiatrie (McLaren, Moore, BMI<sub>50</sub>, American Dietary Association). La formule de Traub est celle présentée dans ce document.  
2. C<sub>max</sub> : 60-90 minutes après la fin de la perfusion (haute dose intervalle étendu) ou 30 minutes après la fin de la perfusion (régime traditionnel); C<sub>min</sub> juste avant la dose

Doses initiales **NÉONATALITÉ (MOINS DE 1 MOIS)**

Âge post-menstruel <sup>1</sup> (semaines)	Âge postnatal <sup>2</sup> (jours)	Doses (mg/kg/dose)	Intervalle (heures)
Moins de 30	0-28	3,8	36
	Plus de 28	3,2	24
30-39 6/7	0-28	3,2	24
	Plus de 28	3	18
40 et plus	0-7	3	18
	8-28	3	12
	Plus de 28	2,5	8

**PÉDIATRIE (1 MOIS ET PLUS)**

- Dose usuelle : 6-7,5 mg/kg/jour (divisé aux 6-8 h)

Indication	Dose recommandée
Fibrose kystique	3,3 mg/kg q8 h
Endocardite	3-6 mg/kg q8 h (combiné à un autre antibiotique selon pathogène et source d'infection)
Synergie gram positifs	1 mg/kg q8 h
Infection intra-abdominale	3-7,5 mg/kg/jour (divisé aux 8-24 h)
Méningite	7,5 mg/kg/jour (divisé aux 8 h)
Infection urinaire	5 mg/kg/jour (divisé aux 8 h)

**AJUSTEMENT SELON LA FONCTION RÉNALE**

- Créatinine sérique fluctuante dans les 5-7 premiers jours de vie et est généralement non représentative de la fonction rénale
- Néonatalité : espacer d'un intervalle posologique (ex. si q12 h, changer pour q18 h)
- Pédiatrie : ajustements disponibles pour une dose de 2,5 mg/kg q8 h (7,5 mg/kg/jour) (voir ci-dessous)

DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose ajustée
30-50	2,5 mg/kg q12-18 h
10-29	2,5 mg/kg q18-24 h
Inférieur à 10	2,5 mg/kg q48-72 h
Hémodialyse	2 mg/kg/dose (redoser selon concentrations sériques)
Dialyse péritonéale	2 mg/kg/dose (redoser selon concentrations sériques)

1. Âge post-menstruel = âge gestationnel + âge postnatal

2. Âge postnatal = nombre de jours depuis la naissance

3. C<sub>max</sub>: 60-90 minutes après la fin de la perfusion (haute dose intervalle étendu) ou 30 minutes après la fin de la perfusion (régime traditionnel); C<sub>min</sub> juste avant la dose



## Dosages sériques<sup>3</sup>

- ▶ Suivi des pics et creux

## NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS

Indication	Creux ( $C_{\min}$ ) visé (mg/L)	Pic ( $C_{\max}$ ) visé (mg/L)
Synergie gram positifs	Inférieur à 0,5-1	3-5
Infection urinaire	Inférieur à 0,5-1	4-6
Infections sévères (ex. pneumonie)	Inférieur à 0,5-1	6-8
Infections mettant la vie en danger	Inférieur à 1-2	8-10
Fibrose kystique	Inférieur à 2	10-15

## QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Atteinte de l'état d'équilibre nécessaire pour suivi des pics et creux; généralement atteint autour de la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> dose
- ▶ Creux avant et pic après la 4<sup>e</sup> dose (si durée traitement anticipée au-delà de 48 h)
- ▶ Dosage précoce du creux avant la 2-3<sup>e</sup> dose (si insuffisance rénale surajoutée). Un dosage du pic et du creux à l'équilibre devra toutefois être refait.
- ▶ Dosages sériques subséquents (si indiqués): aux changements de doses puis 1 fois par semaine

1. Âge post-menstruel = âge gestationnel + âge postnatal

2. Âge postnatal = nombre de jours depuis la naissance

3.  $C_{\max}$ : 60-90 minutes après la fin de la perfusion (haute dose intervalle étendu) ou 30 minutes après la fin de la perfusion (régime traditionnel);  $C_{\min}$  juste avant la dose

# AMIKACINE CHEZ L'ADULTE

## QUEL POIDS UTILISER POUR LES CALCULS DE DOSE?

Population		Poids à utiliser
Poids insuffisant	Poids réel inférieur au poids idéal	Poids réel
Poids normal	Poids réel = 100-120% du poids idéal	Poids réel ou idéal
Obèse	Poids réel supérieur à 120% du poids idéal	Poids de dosage
Hémodialyse ou dialyse péritonéale	Poids normal (poids sec = 100-120% du poids idéal)	Poids sec
	Obèse (poids sec supérieur à 120% du poids idéal)	Poids de dosage
Surcharge liquidienne (ex. ascite, 3 <sup>e</sup> espace)		Poids de dosage + poids de la surcharge (poids de surcharge = poids réel - poids sec)

### Formules

- ▶ Poids de dosage (ou poids ajusté) = poids idéal + 0,4 (poids réel - poids idéal)
- ▶ Poids idéal
  - ⇒ Homme:  $50 + 2,3 (\text{taille en pouces} - 60)$
  - ⇒ Femme:  $45,5 + 2,3 (\text{taille en pouces} - 60)$

## RÉGIME À HAUTE DOSE ET INTERVALLE ÉTENDU

### Contre-indications (au régime haute dose et intervalle étendu)

- ▶ Hémodialyse ou insuffisance rénale sévère (DFG inférieur à 20-30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- ▶ Hyperclairance: DFG supérieur à 160 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les hommes et supérieur à 150 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> chez les femmes (ex. chirurgie, sepsis, trauma, grands brûlés)
- ▶ Synergie pour infection à gram positifs (ex. endocardite)
- ▶ Mycobactérie ou fibrose kystique
- ▶ Grossesse


### Précautions (à l'utilisation du régime haute dose et intervalle étendu)

- ▶ Ascite ou insuffisance hépatique sévère (altération du volume de distribution)
- ▶ Handicap auditif ou vestibulaire

### Doses initiales

- ▶ Dose usuelle : 15-20 mg/kg IV q24 h (10-15 mg/kg IV q 24 h pour mycobactérie non tuberculeuse)

### AJUSTEMENT SELON LA FONCTION RÉNAL

Option #1 : intervalle fixe aux 24 h 		
CLCr (mL/min)	Dose (mg/kg)	Intervalle (h)
Supérieure à 80	15	24
60-80	12	24
40-59	7,5	24
30-39	4	24
Inférieure à 30	Régime traditionnel indiqué	

Option #2 : intervalle variable (applicabilité plus difficile en pratique)		
CLCr (mL/min)	Dose (mg/kg)	Intervalle (h)
Supérieure à 60	15	24
40-60	15	36
30-39	15	48
Inférieure à 30	Régime traditionnel indiqué	

## Dosages sériques<sup>1</sup>

- ▶ Dosages sériques d'amikacine envoyés aux laboratoires du CHUM (5-7 jours de délai pour obtenir le résultat)
  - ⇒ Suivi des creux : suffisant pour assurer élimination adéquate
  - ⇒ Suivi des pics : pas de routine
  - ⇒ Suivi des dosages aléatoires (8-12 h post-dose) : **seulement pour la dose de 15 mg/kg/jour**

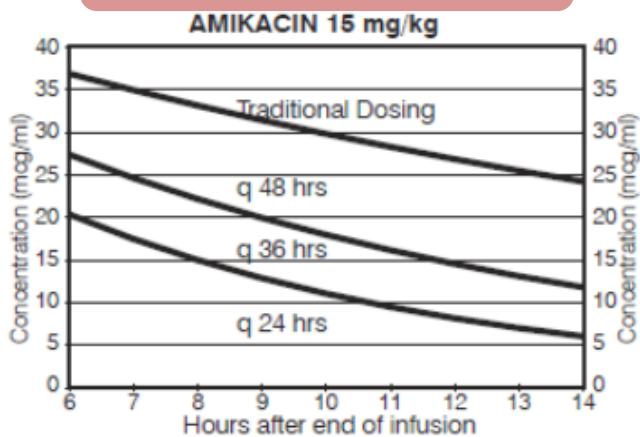
## NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS

- ▶ Creux ( $C_{\min}$ ) : inférieur à 3 mg/L (idéalement indétectable)
- ▶ Pic ( $C_{\max}$ ) [À titre indicatif seulement, peu étudié] :
  - ⇒ 40-60 mg/L
- ▶ Dosage aléatoire (8-12 h post-dose) :
  - ⇒ Nomogramme Barnes-Jewish Hospital (amikacine 15 mg/kg/jour)
  - ⇒ Nomogramme Hartford (amikacine 15 mg/kg/jour) : diviser le niveau mesuré par 2 avant de le placer sur le graphique

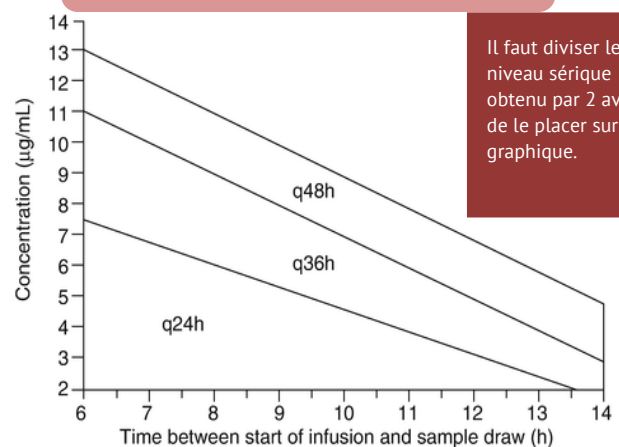
## QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosage précoce : état d'équilibre atteint rapidement → inutile d'attendre la 3<sup>e</sup> ou la 4<sup>e</sup> dose pour faire le dosage
  - ⇒ Option #1 : creux avant la 2<sup>e</sup> dose
  - ⇒ Option #2 : dosage aléatoire 8 à 12 h suivant la 1<sup>ère</sup> dose (**seulement si dose de 15 mg/kg/jour**)
- ▶ Dosages sériques subséquents (si indiqués) : aux changements de doses puis 1 fois par semaine

Nomogramme **Barnes-Jewish Hospital**  
(amikacine 15 mg/kg/jour)



Nomogramme **Hartford**  
(amikacine 15 mg/kg/jour)



Il faut diviser le niveau sérique obtenu par 2 avant de le placer sur le graphique.

1.  $C_{\max}$ : 60-90 minutes après la fin de la perfusion (haute dose intervalle étendu) ou 30 minutes après la fin de la perfusion (régime traditionnel);  $C_{\min}$  juste avant la dose



## RÉGIME TRADITIONNEL

### Doses initiales

- ▶ Dose de charge usuelle : 7,5-10 mg/kg IV
  - ⇒ Aucun ajustement selon la fonction rénale
- ▶ Dose de maintien usuelle: 5-7,5 mg/kg IV q8 h (ou 10 mg/kg IV q12 h)
- ▶ Doses alternatives :
  - ⇒ Infection à mycobactérie : 15-25 mg/kg IV 3x/semaine
  - ⇒ Infection à *M. tuberculosis* : 15 mg/kg IV q24 h (5 jours/7)
  - ⇒ Infection à *M. tuberculosis* : 15 mg/kg IV 3x/semaine après négativation des cultures
  - ⇒ Infection à *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus* : 10-15 mg/kg IV q24 h (+ céfoxitine)

### AJUSTEMENT DOSE SELON FONCTION RÉNALE

CLCr (mL/min)	Dose de maintien (mg/kg)	Intervalle (h)
Supérieure à 80	5-7,5	8
50-80	5-7,5	12
20-49	5-7,5	24
Inférieure à 20	5-7,5	DDC x 1, puis redonner une dose lorsque : ⇒ $C_{min}$ inférieure à 3

### Dosages sériques<sup>1</sup>

- ▶ Dosages sériques d'amikacine envoyés aux laboratoires du CHUM (5-7 jours de délai pour obtenir résultat)
- ▶ Suivi des pics et creux

### NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS

- ▶ Creux ( $C_{min}$ ) : inférieur à 4 mg/L
- ▶ Pic ( $C_{max}$ ) : variable selon l'indication clinique

Infection	Pic ( $C_{max}$ ) visé (mg/L)
⇒ Cystite ⇒ Infections tissus mous	20-25
⇒ Endocardite ⇒ Infections intra-abdominales ⇒ Ostéomyélite ⇒ Pneumonie ⇒ Pyélonéphrite ⇒ Sepsis	25-30

### QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Atteinte de l'état d'équilibre nécessaire pour suivi des pics et creux; généralement atteint autour de la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> dose
- ▶ Creux avant et pic après la 4<sup>e</sup> dose
- ▶ Dosages sériques subséquents (si indiqués): aux changements de doses puis 1 fois par semaine

1.  $C_{max}$ : 60-90 minutes après la fin de la perfusion (haute dose intervalle étendu) ou 30 minutes après la fin de la perfusion (régime traditionnel);  $C_{min}$  juste avant la dose



### Généralités

- ▶ Régime traditionnel uniquement (régime à haute dose et intervalle étendu contre-indiqué)
- ▶ Amikacine éliminée à 20% par la dialyse (variable selon type de filtre, durée et type de dialyse)
- ▶ Amikacine administrée APRÈS la dialyse
  - ⇒ Ne pas attendre après la dialyse pour administrer une dose si le patient est dans un état critique

### Doses



- ▶ Dose de charge : 7,5-10 mg/kg IV
- ▶ Doses de maintien : 5-7,5 mg/kg IV post-HD
  - ⇒ Redonner une dose lorsque :  $C_{\text{pré-HD}}$  inférieure à 10 mg/L ou lorsque  $C_{\text{post-HD}}$  inférieure à 6-8 mg/L

### Dosages sériques



- ▶ Creux ( $C_{\text{pré-HD}}$  ou  $C_{\text{post-HD}}$ )
  - ⇒  $C_{\text{pré-HD}}$  prélevé dans les 30 minutes précédant le début de la dialyse
  - ⇒  $C_{\text{post-HD}}$  prélevé immédiatement après la fin de la dialyse (Attention ! Phase de redistribution après la dialyse pourrait fausser le résultat d'un dosage obtenu trop tardivement)
- ▶ Pic ( $C_{\text{max}}$ ) : pas de routine

### QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Suivi du creux avant la prochaine dialyse
- ▶ Suivi du creux une fois par semaine une fois niveaux stables (traitement prolongé)



### Généralités

- ▶ La clairance rénale de l'amikacine IV chez les patients sous TRRC est variable selon la technique d'hémofiltration, le type de filtre utilisé, ainsi que le débit d'hémofiltration.
- ▶ Une surveillance étroite de la réponse clinique, de l'innocuité et de l'atteinte des cibles thérapeutiques est requise.

### Doses initiales



\* CVVH/CVVHD/CVVHDF (pour un débit d'hémofiltration de 20-25 mL/kg/heure ou 1500-3000 mL/heure) \*

- ▶ 15-25 mg/kg IV q48 h (variable selon le site, la sévérité de l'infection et la sensibilité du pathogène en cause)  
⇒ Répéter la dose lorsque le dosage sérique aléatoire est inférieur à 10 mg/L

### Dosage sérique



- ▶ Dosage sérique aléatoire
- ▶ Suivi du pic (alternative)

### NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS



- ▶ Dosage sérique aléatoire : inférieur à 10 mg/L
- ▶ Pic : 25-35 mg/L

### QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Dosage sérique aléatoire : à prélever 24 h après la dose initiale
- ▶ Pic : à prélever 2 h après la dose initiale

### DPAC vs DPA

#### **Dialyse péritonéale ambulatoire continue (DPAC)**

- ▶ Type de dialyse péritonéale **le plus répandu**
- ▶ Ne nécessite pas de machine pour effectuer les échanges. Une solution de dialysat est perfusée 4 à 5 fois/jour dans la cavité péritonéale. Le dialysat est laissé pendant 4 heures pendant la journée et de 8 à 12 heures la nuit. La solution est drainée manuellement.

#### **Dialyse péritonéale automatisée (DPA)**

- ▶ La DPA utilise un dispositif automatisé qui effectue de multiples échanges la nuit, parfois avec un cycle pendant la journée. Il en existe 3 types :
  4. La dialyse péritonéale cyclique continue : un long échange de jour (12 à 15 heures) et 3 à 6 échanges par nuit
  5. La dialyse péritonéale intermittente nocturne : plusieurs échanges de nuit (aucun échange de jour)
  6. La dialyse péritonéale à flux et à reflux : processus automatisé qui remplit et draine le liquide de dialyse mais en retient une proportion déterminée afin que le péritoine ne se vide jamais complètement.

### Généralités

- ▶ Usage d'aminosides IV chez les patients sous dialyse péritonéale associé à un risque important d'ototoxicité et de néphrotoxicité (à considérer si aucune autre option possible)
- ▶ Très peu de données dans la littérature appuyant l'usage d'amikacine en dialyse péritonéale; conduite suggérée basée principalement sur opinion d'experts

### Doses initiales



- ▶ 5-12,5 mg/kg/dose IV q 48-72 h, à ajuster selon dosage sérique (opinion d'experts)
- ▶ Données limitées pour infection à *M. tuberculosis* : 12-15 mg/kg/dose q 48-72 h, à ajuster selon dosage sérique

### Dosages sériques



- ▶ Dosage sérique aléatoire

### **NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS**



- ▶ Aucun niveau visé détaillé dans la littérature (un dosage sérique inférieur à 3-4 mg/L semble adéquat)

### **QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?**


- ▶ Dosage sérique précoce recommandé, mais aucun délai proposé dans la littérature (un dosage 24-48 h après la dose initiale semble adéquat)
  - ⇒ DPAC : prélèvement à faire avant un échange de dialyse péritonéale → éviter un prélèvement durant ou immédiatement après un échange (phase de redistribution pourrait fausser le résultat du dosage sérique)
  - ⇒ DPA : prélèvement à faire après la série de plusieurs échanges qui se déroulent habituellement la nuit




DPAC vs DPA (voir définitions à la page 19)


Généralités

- ▶ Indiquée dans le traitement de la péritonite pour les patients sous dialyse péritonéale (en présence d'allergie aux beta-lactamines). La tobramycine ou la gentamicine sont habituellement préférés à l'amikacine pour cette indication.

Doses initiales 

Dose de charge	Dose de maintien
<b>DPAC*</b>	
Administration intermittente (1 échange/jour) 	
N/A	2 mg/kg IP q 24 h ⇒ À ajouter au dialysat lors de l'échange le plus long de la journée (nuit); le dialysat doit rester en place au moins 6 heures avant le drainage
Administration continue (dans tous les échanges)	
25 <b>mg/L</b> de dialysat ⇒ Lors du 1 <sup>er</sup> échange	12 <b>mg/L</b> de dialysat ⇒ Lors des échanges subséquents
<b>DPA</b>	
Aucune donnée disponible	

\* En DPAC, si la diurèse résiduelle est supérieure à 100 mL/jour, majorer empiriquement les doses de 25 %.

Dosages sériques 

- ▶ Non recommandés de routine
  - ⇒ Peu, voire pas de bénéfice au suivi des dosages sériques chez les patients recevant de l'amikacine par voie intrapéritonéale



### Innocuité

- ▶ Les aminosides traversent le placenta, mais n'ont pas d'effet tératogène chez les animaux
- ▶ Les données disponibles concernant l'utilisation de l'amikacine durant la grossesse sont rassurantes. Son utilisation est compatible avec la grossesse, et ce, à tous les trimestres lorsque la situation clinique le justifie.

### Principes pharmacocinétiques

- ▶ La grossesse et la période de post-partum immédiat est associée à :
  - ⇒ Augmentation de la clairance rénale des aminosides (augmentation de la filtration glomérulaire et du flot sanguin rénal)
  - ⇒ Augmentation du volume de distribution (Vd) des aminosides (par augmentation du volume total d'eau corporelle et du volume plasmatique)
- ▶ Outre un temps de demi-vie plus court, les conséquences cliniques potentielles de ces changements pharmacocinétiques sont inconnues.

### Doses initiales



- ▶ Doses calculées selon le poids réel (c.-à-d. le poids actuel de la femme enceinte ou en post-partum)
- ▶ Favoriser le régime traditionnel durant toute la grossesse et jusqu'à 1 mois après l'accouchement (meilleure expérience clinique)

Indication	Posologie suggérée
Fibrose kystique	7,5-10 mg/kg IV q8 h
Tuberculose	<p>Se référer à un centre hospitalier ayant une expertise en maladie infectieuse chez la femme enceinte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Les lignes directrices du CDC sur le traitement de la tuberculose contre-indiquent l'utilisation de l'amikacine chez la femme enceinte, car il s'agit d'un traitement prolongé et qu'il y a, dans ce contexte, des cas rapportés d'ototoxicité pour le fœtus.</li> <li>▶ Les lignes directrices pour la prévention et le traitement des infections opportunistes chez les patients adultes atteints du VIH mentionnent que l'utilisation de l'amikacine chez la femme enceinte pour le traitement de la tuberculose pourrait être considérée, mais en dernier recours.</li> </ul>

### Dosages sériques<sup>1</sup>



- ▶ Dosages sériques d'amikacine envoyés aux laboratoires du CHUM (5-7 jours de délai pour obtenir le résultat)
- ▶ Suivi des pics creux

### **NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS (FIBROSE KYSTIQUE)**



- ▶ Creux (Cmin) : < 10 mg/L (idéalement 5 mg/L)
- ▶ Pic (Cmax) : 20 à 30 mg/L

### **QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?**

- ▶ Atteinte de l'état d'équilibre nécessaire pour suivi des pics et creux; généralement atteint autour de la 3e ou 4e dose
- ▶ Creux avant et pic après la 4<sup>e</sup> dose
- ▶ Dosages sériques subséquents (si indiqués) : aux changements de doses puis 1 fois par semaine

### Autres suivis



- ▶ Suivi chez le nouveau-né exposé in utero à un aminoside :
  - ⇒ Évaluation de la fonction rénale du nouveau-né une semaine suivant la naissance
  - ⇒ Porter attention aux troubles de l'audition chez le nouveau-né; le suivi de l'audition effectué de routine est généralement suffisant

# AMIKACINE EN PÉDIATRIE



## QUEL POIDS UTILISER POUR LES CALCULS DE DOSE?

Population		Poids à utiliser
Non-obèse	Poids réel = 100-120% du poids idéal	Poids réel
Obèse	Poids réel supérieur à 120% du poids idéal	Poids de dosage

### Formules<sup>1</sup> (1-17 ans)

- ▶ Poids de dosage (ou poids ajusté) = poids idéal + 0,4 (poids réel – poids idéal)
- ▶ Poids idéal (taille inférieure à 60 po) = (taille en cm)<sup>2</sup> x 1,65/1000
- ▶ Poids idéal (taille supérieure à 60 po)
  - ⇒ Garçon : 39 + 2,27 (taille en pouce – 60)
  - ⇒ Fille : 42,2 + 2,27 (taille en pouce – 60)

### Généralités

- ▶ Régime haute dose intervalle étendu et/ou traditionnel proposé selon l'indication
  - ⇒ Sauf exception, aucune recommandation à savoir quel régime privilégier


### Doses initiales

#### NÉONATALITÉ

Âge gestationnel <sup>2</sup> (semaines)	Doses (mg/kg/dose)	Intervalle (heures)
27 et moins	18	48
28 à 30	18	36
31 à 33	16	36
34 et plus	15	24

#### PÉDIATRIE (1 MOIS ET PLUS)

- ▶ Dose usuelle : 15-22.5 mg/kg/jour IV (divisé aux 8 h) ou 15-20 mg/kg/jour IV q24 h

Indication	Dose recommandée
⇒ Endocardite	15 mg/kg/jour (divisé aux 8-12 h)
⇒ Fibrose kystique	30-35 mg/kg q24 h (haute dose intervalle étendu)  10 mg/kg q8 h
⇒ Infection de la dérivation ventriculopéritonéale/ventriculite	15 à 50 mg/kg/jour (divisé aux 8 h)
⇒ Infection intra-abdominale	15-22,5 mg/kg/jour (divisé aux 8-24 h)
⇒ Infection urinaire	15 mg/kg/jour (divisé aux 8-12 h)
⇒ Méningite bactérienne	20-30 mg/kg/jour (divisé aux 8 h)
⇒ <i>Mycobacterium spp.</i>	15-30 mg/kg/jour (divisé aux 12-24 h)
⇒ Pneumonie et infections des voies respiratoires	15 mg/kg/jour (divisé aux 8-12 h)
⇒ Tuberculose	15-20 mg/kg q24 h 25-30 mg/kg 2 fois/semaine

1. Différentes méthodes sont disponibles pour estimer le poids idéal en pédiatrie (McLaren, Moore, BMI<sub>50</sub>, American Dietary Association). La formule de Traub est celle présentée dans ce document.  
2. Âge gestationnel : Temps écoulé entre le début des dernières menstruations de la mère et la date de naissance du bébé.



### AJUSTEMENT DOSE SELON FONCTION RÉNALE

- ▶ Pédiatrie : ajustements disponibles pour une dose de 5-7,5 mg/kg/dose q8 h (c.-à-d. 15-22,5 mg/kg/jour)

DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose ajustée
Supérieur à 50	Pas d'ajustement requis
30-50	5-7,5 mg/kg q12-18 h
10-29	5-7,5 mg/kg q18-24 h
Inférieur à 10	5-7,5 mg/kg q48-72 h
Hémodialyse ou dialyse péritonéale	5 mg/kg/dose (redoser selon concentrations sériques obtenues)

### Dosages sériques<sup>1</sup>

- ▶ Régime à haute dose et intervalle étendu
  - ⇒ Suivi des creux : suffisant pour assurer élimination adéquate
  - ⇒ Suivi des pics : pas de routine
- ▶ Régime traditionnel
  - ⇒ Suivi des pics et creux

### NIVEAUX SÉRIQUES VISÉS

- ▶ Régime à haute dose et intervalle étendu
  - ⇒ Creux ( $C_{min}$ ) inférieur à 4 mg/L
  - ⇒ Pic ( $C_{max}$ ) [À titre indicatif seulement, peu étudié] 40-80 mg/L (des pics jusqu'à 120 mg/L ont été étudiés en fibrose kystique)
- ▶ Régime traditionnel
  - ⇒ Creux ( $C_{min}$ ) inférieur à 10 mg/L
  - ⇒ Pic ( $C_{max}$ ) 25-35 mg/L

### QUAND DEMANDER UN DOSAGE SÉRIQUE ?

- ▶ Régime haute-dose et intervalle étendu
  - ⇒ État d'équilibre atteint rapidement → inutile d'attendre la 3<sup>e</sup> ou la 4<sup>e</sup> dose pour faire le dosage
  - ⇒ Creux avant la 2<sup>e</sup> dose
- ▶ Régime traditionnel
  - ⇒ Atteinte de l'état d'équilibre nécessaire pour suivi des pics et creux; généralement atteint autour de la 3<sup>e</sup> ou 4<sup>e</sup> dose
  - ⇒ Creux avant et pic après la 4<sup>e</sup> dose
  - ⇒ Dosages sériques subséquents (si indiqués) : aux changements de doses puis 1 fois par semaine

1.  $C_{max}$ : 60-90 minutes après la fin de la perfusion (haute dose intervalle étendu) ou 30 minutes après la fin de la perfusion (régime traditionnel);  $C_{min}$  juste avant la dose



## RÉFÉRENCES

1. ACOG committee opinion. Intrapartum management of intraamniotic infection. The American College of Obstetricians and Gynecologists [En ligne]. 2017 [cité le 12 janv 2022];712:1-7. Disponible: <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/clinical/files/committee-opinion/articles/2017/08/intrapartum-management-of-intraamniotic-infection.pdf>
1. Amikacin. Dans : Kathryn Dzintars, Lisa Hutchins. Johns Hopkins ABX Guide. Baltimore (USA): The Johns Hopkins POC-IT ABX Guide; 2020 [modifié le 8 mars 2020; cité le 31 mars 2021].
2. Amikacin. Dans : Micromedex solutions [En ligne]. IBM Corporation 2021. Disponible : [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/A42365/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F02CC6/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=amikacin&UserSearchTerm=amikacin&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/A42365/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/F02CC6/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=amikacin&UserSearchTerm=amikacin&SearchFilter=filterNone&navitem=searchGlobal#)
3. Amikacin. Dans: Lexicomp Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs. [En ligne]. Wolters Kluwer; 2021 [modifié le 1<sup>er</sup> avril 2021; cité le 1<sup>er</sup> avril 2021]. Disponible: [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch\\_f/6707302?cesid=7WoWYAAoak&searchUrl=%2F%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Damikacin%26t%3Dname%26va%3Damikacin#rer](https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/6707302?cesid=7WoWYAAoak&searchUrl=%2F%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Damikacin%26t%3Dname%26va%3Damikacin#rer)
2. Amikacine, Gentamicine et Tobramycine. Dans : Marc H. Lebel, Hélène Roy, Philippe Ovetchkine. AntibioPed. Montréal (CA); 2021 [cité le 31 mars 2021].
4. Avent ML et al. Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity. Intern Med J 2011;41:441-449
5. Baddour et coll. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications. A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Circulation. 2015;132:1435-1486.
3. Bauer LA. Applied clinical pharmacokinetics. New York: McGraw Hill, Medical Publishing Division; 2001:93-179.
6. Centers for disease control and prevention [En ligne]. États-Unis (USA) 2022. TB and pregnancy [modifié le 16 novembre 2014; cité le 12 janvier 2022]; [environ 7 écrans]. Disponible: <https://www.cdc.gov/tb/topic/populations/pregnancy/default.htm>
7. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) [En ligne]. Paris (FR): Hôpital Armand Trousseau; 2020. Gentamicine, Tobramycine et Amikacine [modifié le 24 novembre 2021; cité le 12 janvier 2022]; [environ 6 écrans]. Disponible: [https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=12](https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=12)
8. Centre de santé et service sociaux de Laval. Protocole d'administration des aminosides en régime traditionnel chez l'adulte. 2012:5.
9. Centre hospitalier de Lanaudière. Guide d'antibiothérapie du CSSSNL : système génito-urinaire.2020 :9.
10. Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. FOPRI – 1537 – Chorioamnionite. 2016:1.
11. Centre universitaire de santé McGill, Antimicrobial stewardship program. Therapeutic Drug Monitoring of Aminoglycosides. 2020:3.
12. Chean R et coll.. Gentamicin in pregnancy: seeing past the drug categorisation in pregnancy. Internal medicine Journal. 2016: 124-5. doi: 10.1111/imj.13315
13. Conde-Agudelo et coll. Management of Clinical Chorioamnionitis: An Evidence-Based Approach. Am J Obstet Gynecol. Décembre 2020;223(6): 848–69. doi:10.1016/j.ajog.2020.09.044.
14. Dager WE et coll. Aminoglycosides in intermittent hemodialysis: pharmacokinetics with individual dosing. Ann Pharmacother 2006;40:9-14
15. Daley et coll. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA. Clinical Practice Guideline. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 4, 15 August 2020, Pages e1–e36.
16. Dosing and administration of parenteral aminoglycosides. Dans: Richard H Drew. UpToDate. [En ligne]. Wolters Kluwer; 2020 [modifié le 21 décembre 2020; cité le 31 mars 2021]. Disponible :

[https://www.uptodate.com/contents/aminoglycosides?search=aminoglycosides&source=search\\_result&selectedTitle=2~139&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/aminoglycosides?search=aminoglycosides&source=search_result&selectedTitle=2~139&usage_type=default&display_rank=1)

17. Ferreira E et coll. Grossesse et allaitement guide thérapeutique. 2e éd. Montréal (QC): CHU Sainte-Justine; 2013.
18. G. Briggs et coll. Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation : a reference guide to fetal and neonatal risk. 12e éd. Philadelphie (PA): Wolters Kluwer; 2022.
4. Gentamicin. Dans : Kathryn Dzintars, Paul A. Johns Hopkins ABX Guide. Baltimore (USA): The Johns Hopkins POC-IT ABX Guide; 2020 [modifié le 5 avril 2017; cité le 31 mars 2021]
19. Gentamicin. Dans : Lexicomp Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs. [En ligne]. Wolters Kluwer; 2021 [modifié le 30 mars 2021; cité le 31 mars 2021]. Disponible : [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch\\_f/1797819?cesid=51EOgjcjLff&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dgentamicine%26t%3Dname%26va%3Dgentamicine](https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/1797819?cesid=51EOgjcjLff&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dgentamicine%26t%3Dname%26va%3Dgentamicine)
20. Heintz BH et coll. Clinical experience with aminoglycosides in dialysis-dependent patients: risk factors for mortality and reassessment of current dosing practices. *Ann Pharmacother* 2011;45:1338-45
21. Heintz et coll. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*. 2009;29(5):562-577. doi:10.1592/phco.29.5.56
22. Intraamniotic infection (clinical chorioamnionitis). Dans: Uptodate. [En ligne]. Wolters Kluwer; 2022 [modifié le 12 janvier 2022; cité le 12 janvier 2022]. Disponible : [https://www.uptodate.com/contents/intraamniotic-infection-clinical-chorioamnionitis?search=Intraamniotic%20infection%20\(clinical%20chorioamnionitis\)&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/intraamniotic-infection-clinical-chorioamnionitis?search=Intraamniotic%20infection%20(clinical%20chorioamnionitis)&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
23. J. Lyell et coll. Daily Compared With 8-Hour Gentamicin for the Treatment of Intrapartum Chorioamnionitis A Randomized Controlled Trial. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2010;11(2)344-49. Disponible : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20093909/>
24. Kam-Tao Li et coll. ISPD peritonitis recommendations: 2016 update on prevention and treatment. *Peritoneal dialysis international*. 2016; Vol 38(4): 481-508
25. Le J et coll.. Urinary Tract Infections During Pregnancy. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2004;38 :1692-701. doi:10.1345/aph.1D630
26. Mackeen AD et coll. Antibiotic regimens for postpartum endometritis (Review). *Cochrane Library* [En ligne]. 2015 [cité le 10 février 2022]. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/acces/bibl.ulaval.ca/pmc/articles/PMC7050613/pdf/CD001067.pdf>
27. Martingano D et coll. Daily gentamicin using ideal body weight demonstrates lower risk of postpartum endometritis and increased chance of successful outcome compared with traditional 8-hour dosing for the treatment of intrapartum chorioamnionitis, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2019; 32(19), 3204-8, doi: 10.1080/14767058.2018.1460348
28. Martingano D et coll.. Daily dosing of gentamicin using ideal body weight for the treatment of intrapartum chorioamnionitis: a pilot study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(9), 1194-7, doi: 10.1080/14767058.2017.1311861
29. Moylan Alexander et coll. Assessing the Agreement of 5 Ideal Body Weight Calculations for Selecting Medication Dosages for Children With Obesity. *JAMA Pediatrics*. 2019;173(6):597-598
30. Muench Joseph. Episode 471 : What dosing weight is used for gentamicin in pregnant patients?. 23 janvier 2020 [cité le 18 janvier 2022]. Dans : Pharmacy Joe [En ligne]. États-Unis. 2022. [environ 1 écran]. Disponible : <https://www.pharmacyjoe.com/what-dosing-weight-is-used-for-gentamicin-in-pregnant-patients/#:~:text=A%20review%20article%20published%20in,most%20published%20evidence%20behind%20it.>
31. NB Provincial Health Authorities Anti-Infective Stewardship Committee. Aminoglycosides dosing and monitoring guidelines [En ligne]. 2018 [cité le 31 mars 2021]. Disponible : [https://en.horizonnb.ca/media/927827/aminoglycoside\\_dosing\\_and\\_monitoring\\_guideline.pdf](https://en.horizonnb.ca/media/927827/aminoglycoside_dosing_and_monitoring_guideline.pdf)

32. NHS Tayside. Obstetrics gentamicin guideline [En ligne]. Avril 2021. Disponible : <https://www.nhstaysideadtc.scot.nhs.uk/Antibiotic%20site/pdf%20docs/Pregnancy%20gentamicin%20guideline%20V3.pdf>
33. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. [En ligne]. 2021 [cité le 10 février 2022]:272-3. Disponible : [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult\\_OI.pdf](https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf)
34. Petejova N et coll. Gentamicin pharmacokinetics during continuous venovenous hemofiltration in critically ill septic patients. *J Chemother.* 2012;24(2):107-112.
35. Piraino et coll. Peritoneal Dialysis-related infections recommendations: 2005 update. *Peritoneal dialysis international.* Vol. 25, pp. 107–131
36. Prescott WA et coll. Extended-interval once-daily dosing of aminoglycosides in adult and pediatric patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2010;30(1):95-108
37. R. Niebyl J. Antibiotics and Other Anti-infective Agents in Pregnancy and Lactation. *American Journal of Perinatology* [En ligne]. 2003 [cité le 10 février 2022];20(8):405-14. Disponible : <https://www-thieme-connect-de.acces.bibl.ulaval.ca/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2003-45391.pdf>
38. Regroupement des pharmaciens experts en infectiologie de l'APES. Ajustement posologique des antimicrobiens en insuffisance rénale [En ligne]. 2019 [cité le 31 mars 2021]. Disponible : [https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages\\_specialises/20191101\\_pub\\_ajustement\\_antimicrobiens.pdf](https://www.apesquebec.org/sites/default/files/publications/ouvrages_specialises/20191101_pub_ajustement_antimicrobiens.pdf)
39. Regroupement des pharmaciens experts en néphrologie de l'APES. Guide sur l'administration des antimicrobiens en hémodialyse et dialyse péritonéale [En ligne]. 2017 [cité le 31 mars 2021]. Disponible : [https://www.apesquebec.org/sites/default/files/private/Outils%20et%20guides%20de%20pratique/nephro/20170600\\_guide\\_admin\\_antimicrobiens\\_dialyse.pdf](https://www.apesquebec.org/sites/default/files/private/Outils%20et%20guides%20de%20pratique/nephro/20170600_guide_admin_antimicrobiens_dialyse.pdf)
40. Roger C et coll. Influence of renal replacement modalities on amikacin population pharmacokinetics in critically ill patients on continuous renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4901-4909.
41. Smyth AR et coll. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2, Art. No.:CD002009.
42. Stanford Hospital & Clinics Aminoglycoside Dosing Guidelines [En ligne]. 2020 [cité le 31 mars 2021]. Disponible : <http://med.stanford.edu/content/dam/sm/bugsanddrugs/documents/dosing/2013AminoglycosideDosingGuide.pdf>
43. Stankowicz MS et coll. Once-daily aminoglycoside dosing: an update on current literature. *Am J Health-Syst Pharm* 2015;72:1357-64
44. Taccone FS et coll. Pharmacokinetics of a loading dose of amikacin in septic patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2011;37(6):531-535.
45. Tobramycin. Dans : *Lexicomp Pediatric and Neonatal Lexi-Drugs.* [En ligne]. Wolters Kluwer; 2021 [modifié le 30 mars 2021; cité le 31 mars 2021]. Disponible : [https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch\\_f/5871237?cesid=3inS5ICGRu1&searchUrl=%2Flco%2Fact ion%2Fsearch%3Fq%3Dtobramycin%26t%3Dname%26va%3Dtobramycin](https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/patch_f/5871237?cesid=3inS5ICGRu1&searchUrl=%2Flco%2Fact ion%2Fsearch%3Fq%3Dtobramycin%26t%3Dname%26va%3Dtobramycin)
46. Tobramycin. Dans : Paul A, John G. Bartlett. *Johns Hopkins ABX Guide.* Baltimore (USA): The Johns Hopkins POC-IT ABX Guide; 2020 [modifié le 2 novembre 2015; cité le 31 mars 2021].
47. UK teratology information service. Use of aminoglycoside antibiotics in pregnancy [En ligne]. United Kingdom: Public Health England. 2021 [modifié en mars 2017; cité le 20 janvier 2022]. Disponible: <https://www.medicinesinpregnancy.org/bumps/monographs/USE-OF-AMINOGLYCOSIDE-ANTIBIOTICS-IN-PREGNANCY/>
48. Urinary Tract Infections in Pregnancy. Dans : Melia Michael. *Johns Hopkins ABX Guide.* Baltimore (USA): The Johns Hopkins POCIT ABX Guide; 2020 [modifié le 3 août 2016; cité le 15 février 2022].
49. Ward K et coll. Once-daily dosing of gentamicin in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51 498-506. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2650501/>
50. Winter, M.E., 2004. *Basic pharmacokinetics.* London: Lippincott Williams and Williams.