

PROCOLE DE LA GENTAMICINE EN DOSE UNIQUOTIDIENNE EN PEDIATRIE POUR LES INFECTIONS DES VOIES URINAIRES

RÉALISÉ PAR

DRE. ELYSE THERRIEN, PÉDIATRE
LYSANE SENÉCAL, PHARMACIENNE

RÉVISÉ PAR

DR MARCO BERGEVIN, INFECTIOLOGUE-MICROBIOLOGISTE

APPROUVÉ : COMITÉ DE PHARMACOLOGIE LE 8 AVRIL 2010 ET EXÉCUTIF DU CMDP LE 20 SEPTEMBRE 2010

INTRODUCTION :

L'utilisation des aminosides en pédiatrie combinés à un agent bêta-lactame est une pratique courante surtout dans le traitement empirique des infections des voies urinaires-PNA. Leurs profils avec un faible risque d'allergie médicamenteuse et un taux de résistance de seulement 3% pour le E.Coli retrouvé dans les urines du CSSSL chez la population pédiatrique, font de ces agents un choix approprié pour un traitement intraveineux empirique, associé ou non avec l'ampicilline. Actuellement, la gentamicine est indiquée dans ce type d'infection en régime standard, soit 2.5mg/kg/dose à un intervalle q 8 heures.

Le régime unquotidien, pour diverses infections (gentamicine/ tobramycine de 5 à 7mg/kg/jr) est déjà utilisé à la Cité de la Santé de Laval, chez la population âgée de plus de 16 ans. Plusieurs études supportent également cette utilisation chez la population pédiatrique. Une analyse de la littérature a été faite afin d'établir si une telle pratique pourrait être appliquée au CSSSL.

REVUE DE LA LITTÉRATURE :

Lorsque le régime standard est comparé à celui en unquotidien, plusieurs études concluent à une efficacité et un profil d'effets indésirables similaires. Toutefois, certaines controverses demeurent, dont l'American Academy of Pediatrics, qui ne recommande pas l'utilisation d'un tel régime à dose unquotidienne de façon générale et ce, surtout dans le contexte d'infections graves ou compliquées.

La pharmacocinétique des aminosides chez les enfants diffère de celle observée chez les adultes. La clairance de cette classe d'anti-infectieux est notamment, chez la clientèle pédiatrique >1mois, beaucoup plus rapide (souvent une demie-vie de moins de 2 heures chez les enfants). Si l'aminoside est donné en régime unquotidien, il sera rapidement éliminé en laissant un très long intervalle sans antibiotique dans le sang avant la prochaine dose. La concentration sérique sera nettement inférieure à la CMI pendant une longue période. Selon la littérature, l'effet post-antibiotique recherché est moins bien étudié dans ces circonstances. Ce qui peut être discutable au niveau de la sécurité et l'efficacité pour certaines conditions médicales sévères ou certains pathogènes...Donc comme il manque encore de données au niveau pharmacocinétique chez les enfants recevant des aminosides en régime unquotidien, il serait souhaitable de conserver le régime posologique standard chez les enfants dans un état critique. Toutefois, cet aspect pourra être évalué ultérieurement selon de nouvelles données à venir dans la littérature.

Dans le traitement des infections urinaires-PNA, il est connu que les aminosides sont des agents atteignant un niveau optimal au niveau des tissus et des voies rénales. Donc, même si la concentration sérique (pic) n'atteint pas un haut niveau, un effet thérapeutique clinique sera probablement obtenu. La mesure d'un pic peut être pertinente pour s'assurer de l'efficacité en cas de mauvaise réponse clinique. En général, le pic obtenu lors de l'administration des aminosides en dose unquotidienne devrait être de 2 à 3 fois supérieur à celui retrouvé dans le régime standard aux 8 heures. Donc un pic entre 8 et 20mg/L devrait être acceptable pour le traitement des infections urinaires.

De même, chez les enfants ayant une fonction rénale normale, on peut s'attendre à une élimination très rapide des aminosides. Après 8 heures post infusion, certains enfants ont même une concentration sérique indétectable...Ce qui laisse présager que l'utilisation du nomogramme de Hartford actuellement utilisé chez la population adulte au CSSSL ne serait pas adéquate. Si le traitement de l'aminoside se poursuit > 72 heures, alors une mesure du creux est indiquée pour s'assurer que l'enfant élimine bien l'antibiotique afin d'éviter le risque d'accumulation pouvant mener à de la néphrotoxicité ou ototoxicité. La mesure du creux devrait être < 1mg/L et même indétectable selon la littérature. Donc en pratique, il serait adéquat de viser en dessous de 0.5mg/L. Au CSSSL, le seuil de détection pour la gentamicine est de 0.3mg/L. Avec ces données, il est possible de ne pas faire d'emblée de dosage de la concentration (creux ou pic) si le traitement est de courte durée (<72 heures).

Enfin, une administration aux 24 heures requiert moins de temps au niveau infirmier, est plus facile à monitorer (pas de nécessité de faire des dosages de l'aminoside si le traitement est inférieur à 72 heures), régime très pratique surtout dans le contexte d'un traitement suivi en clinique ambulatoire...

Plusieurs études dans la littérature supportent une utilisation sécuritaire des aminosides en dose unquotidienne spécifiquement dans le traitement des infections urinaires, chez une clientèle pédiatrique avec une fonction rénale adéquate. Le profil d'effets indésirables soit en autre l'ototoxicité et néphrotoxicité est aussi comparable pour le régime unquotidien par rapport au régime standard.

PROCOLE PROPOSÉ :

Donc, après l'analyse de la littérature et de l'expérience qu'a acquis l'Hôpital Ste-Justine dans cette même indication, le CSSSL recommande de limiter l'utilisation des aminosides en dose unquotidienne pour la population pédiatrique spécifiquement dans le traitement des infections urinaires-PNA. Comme les infections urinaires sont des infections facilement et habituellement traitées avec la gentamicine, une dose standard de 5mg/kg/jr a été retenue pour concilier l'effet thérapeutique et limiter les effets indésirables qui pourraient survenir à une dose plus élevée. Ce protocole visera donc la population âgée de 1 mois à 16 ans, souffrant d'infection urinaire et nécessitant un agent anti-infectieux intraveineux en traitement empirique. Dans l'annexe 1 ci-joint, se retrouve les critères d'utilisations, posologies, paramètres de monitorages...

CONCLUSION :

Après l'accord du comité de pharmacologie du CMDP, ce protocole pourrait maintenant être appliqué de façon officielle à la CSL. Un régime unquotidien facilite le traitement des infections des voies urinaires chez les enfants nécessitant une antibiothérapie intraveineuse. Une copie du protocole entériné est mis en annexe 1, à la fin du document. Éventuellement, une collecte de données fait de façon rétrospective nous permettra de vérifier si les résultats de dosages de la gentamicine sont adéquats pour la clientèle pédiatrique de la Cité de la Santé de Laval. De plus, selon de nouvelles données dans la littérature à venir, l'utilisation des aminosides unquotidiens en pédiatrie, autre que dans les infections urinaires, pourra être réévalué éventuellement.

RÉFÉRENCES :

1. Carapetis JR, Jaquier AL, et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:240-6.
2. Prise en charge des infections urinaires, Service de pédiatrie générale, CHU Sainte-Justine. Mise à jour juillet 2008.
3. Antimicrobial Agents, Montreal Children's Hospital Pediatric Drug Formulary 2004.
4. Gauthier M, Chevalier I, et al. Treatment of Urinary Tract Infections among febrile young children with daily intravenous antibiotic therapy at a day treatment center. *Pediatrics* 2004;114: e469-76.
5. Contopoulos-Ioannidis DG, Giotis ND et al. Extended-Interval aminoglycoside administration for children : a meta-analysis. *Pediatrics* 2004;114:e111-e118.
6. Newby B, provost D, Lotocka-Reysner H. Assessment of gentamicin 7mg/kg once daily for pediatric patients with febrile neutropenia : a pilot project. *J Oncol Pharm Practice* 2009;00:1-6.
7. Melvi, . Campbell-Walsh Urology 9 ed. 2007 Saunders. Cap 12: Infection and Inflammation of the Pediatric genitourinary tract.
8. Kraus DM, Pai MP, Rodvold KA. Efficacy and tolerability of extended-interval aminoglycoside administration in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2002;4(7):469-484.
9. Knoderer CA, Everett JA, Buss WF. Clinical Issues surrounding once-daily aminoglycoside dosing in children. *Pharmacotherapy* 2003;23(1): 44-56.
10. Bass KD, Larkin SE, Paap C et al. Pharmacokinetics of once-daily gentamicin dosing in pediatric patients. *J Pediatr Surg* 1998;33(7):1104-1107.
11. Bergevin M, Beauregard D. Profil de sensibilité, fréquence et distribution des principales bactéries pathogènes isolées à l'Hôpital Cité-de-la santé durant 2008-2009. Programme d'optimisation de l'antibiothérapie.
12. Mandell, Douglas and Bennett dans:Principles and Practice of Infectious Diseases 6ed Elsevier 2005.Chap. 24 Aminoglycosides .Gilbert DN. p349.
13. American Society of health-System Pharmacist. In the Teddy bear book Pediatric Injectable Drugs. 8 ed. Phelp SJ, Hak EB, M.CrillC. 2007. Gentamicin sulphate p.210.
14. American Academy of Pediatrics. In Pickering LK. Ed 2006. Red Book:Report of the Committee on Infectious Diseases. 27 ed Elk Grove Village Il: Amercian Academy of Pediatrics:2006.

ANNEXE 1

PROTOCOLE D'ADMINISTRATION DES AMINOSIDES À DOSE UNIQUOTIDIENNE EN PÉDIATRIE POUR LES INFECTIONS DES VOIES URINAIRES

1. PRÉAMBULE :

L'administration traditionnelle des aminosides (2 à 2.5mg/kg/dose aux 8 heures) pour la population pédiatrique est actuellement de mise au CSSSL. Une dose variant de 5 à 7.5mg/kg/jr en une seule dose est aussi préconisée dans la littérature bien que certaines controverses demeurent selon l'indication et certaines conditions médicales sous-jacentes chez cette clientèle. En analysant les arguments pour et contre du régime unquotidien des aminosides, il a été établi que ce régime serait utilisé pour le traitement des infections urinaires-PNA.

2. CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

Sont inclus:

Enfants entre 1 mois et 16 ans nécessitant un aminoside pour une infection des voies urinaires. Pour les poupons de <1 mois, se référer au protocole destiné à la population néonatale. Pour la clientèle de > 16 ans, se référer au protocole déjà entériné pour la population adulte.

Sont exclus :

- Toutes autres infections que celles des voies urinaires nécessitant l'usage des aminosides.
- Créatinine anormale en se référant au bilan de base
- Neutropénie
- Infection ou état toxique très sévère nécessitant une dose supérieure à 5mg/kg/jr
- Patients présentant un volume de distribution augmenté (3^e espace, ex: ascite)

3. POSOLOGIE :

Dose : Gentamicine 5 mg/kg aux 24 heures. La dose maximale étant de 350mg. (Utiliser un poids ajusté chez les enfants obèses.)

Dose de départ selon l'heure :

Si la gentamicine est débutée le soir ou la nuit, il faut donner une dose plus petite et reprendre à 5 mg/kg/jour "de jour", permettant ainsi un suivi ambulatoire quotidien (ou congés temporaires) afin de permettre les congés temporaires entre les doses.

- Si la première dose est donnée entre 22h et 4h, cette dose devrait être de 2,5 mg/kg/dose (maximum 175 mg). La dose suivante pourra être reprise dans un horaire normal 8 à 12h plus tard, soit 5 mg/kg/jour q 24h.
- Si le patient a eu 5-6 mg/kg comme première dose, la suivante peut se donner 16-24h plus tard selon la circonstance, puis q 24h.

Administration : en 60 minutes (se référer au guide d'administration de la pharmacie)

4. MONITORAGE :

Si traitement < 72 heures;

Aucun dosage (concentration sérique de l'aminoside) d'emblée si le traitement est < 72 heures sauf sur avis médical.

Si traitement > 72 heures;

A noter, un traitement aux aminosides devrait être réévalué après 7 jours.

Creux :

- Prélever juste avant la dose de l'aminoside, soit pré-4 ième dose.
- Viser une valeur inférieure à 0.5 mg/L et même indétectable si possible. Seuil détectable limite au CSSSL est de 0.3mg/L pour la gentamicine
- Répéter aux 5 à 7 jours si le traitement se prolonge.

Pic :

- Pas d'emblée; à envisager si efficacité clinique déficiente ou si toxicité à l'aminoside suspectée.
- Prélever 30 minutes post fin perfusion
- Viser une valeur entre 8 et 16mg/L. Pour une infection des voies urinaires le pic peut se situer à une valeur plus basse qu'avec les autres infections compte tenu de sa bonne concentration à ce niveau

Efficacité thérapeutique :

- Température
- Formule sanguine (globules blancs)
- Symptômes cliniques

Toxicité :

- BUN/Cr_{ser} : 1 à 2 fois/semaine si le traitement se prolonge
- Suivi auditif, selon avis médical si le tx est de longue durée ou si des signes de toxicité sont suspectés

⇒ NB : Un pharmacien reste disponible pour aider à l'analyse des résultats au besoin.